SAĞLIK BİLİMLERİNDE ÖNCÜ VE YENİLİKÇİ ÇALIŞMALAR

All Sciences Academy

SAĞLIK BİLİMLERİNDE ÖNCÜ VE YENİLİKÇİ ÇALIŞMALAR

Editor
Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU

Sağlık Bilimlerinde Öncü ve Yenilikçi Çalışmalar
Editör: Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU

Dizayn: All Sciences Academy Design
Basım Tarihi: Aralık 2024
Yayıncı Sertifika Numarası: 72273
ISBN: 978-625-5954-08-4

© All Sciences Academy

www.allsciencesacademy.com
allsciencesacademy@gmail.com

İÇERİK

1. Bölüm **8**
Mantarların Neden Olduğu Deri Enfeksiyonları
Abdulbaki AKSAKAL
2. Bölüm **31**
Parazitlerin Neden Olduğu Deri Enfeksiyonları
Abdulbaki AKSAKAL
3. Bölüm **54**
Veteriner Teriyogenoloji Özelinde Tamamlayıcı Tedavi Yaklaşımları
Atilla YILDIZ
4. Bölüm **74**
Bütün Yönleri ile Birinci Kromozom
Erdal TUNÇ
5. Bölüm **95**
Pandemik Atlama (Pandemic Skip) Nedir?
Fatmanur ÇEÇEN
6. Bölüm **102**
Osteoartrit İçin Eklem İçi Tedavi Seçenekleri
Hamza Malik OKUYAN
7. Bölüm **111**
Geriatri ve Diş Hekimliği
Hasan HATİPOĞLU
8. Bölüm **127**
Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Kontrolünde Hemşirenin Rolü
İlknur PALAZ
9. Bölüm **140**
Tek İnsizyonlu Laparoskopik Cerrahisi ve Kolesistektomi Hastalarinda Hemşirelik Bakımı
Mahmut DİNÇ
10. Bölüm **157**
Hemşirelikte Dijital Sağlık Uygulamaları ve Yenilikçi Bakım Modelleri
Cihat DEMİREL, Nermin KILIÇ BARMANPEK
11. Bölüm **173**
İrritabl Bağırsak Sendromu ile Yaşamak
Nermin KILIÇ BARMANPEK, Cihat DEMİREL

12. Bölüm **186**
İzoflavonların Kardiyovasküler Sağlık Üzerine Etkisi: Endotel Fonksiyonları ve Lipid Profili Üzerine Bir İnceleme
Reyhan İRKİN, Şevval GÜLCE
13. Bölüm **203**
Probiyotikler ve İnsan Sağlığına Etkileri
Ceren İNCEFİDAN, Serap GÖKÇE ESKİN
14. Bölüm **217**
Güncel Yaklaşımlar Işığında Vital Pulpa Tedavileri
Simge GÜMÜŞ AYAZ
15. Bölüm **238**
Sağlık Bakımı ve Mizah
Dr. Öğretim Üyesi Süreyya BULUT
16. Bölüm **248**
Günümüzde Atriyal Septal Defektler
Tuğçe AKIN, Emre ÖTEYAKA, Murat UĞURLUCAN
17. Bölüm **274**
Yapı Malzemelerinden Salınan Radon Konsantrasyonu ve Radyolojik Etkinin Hesaplanma Yöntemi
Halime ERZEN YILDIZ
18. Bölüm **283**
Çene Kemiklerinin Psödokistik Lezyonları
Birdal AYKUT, Birsay GÜMRÜ, Şebnem ERÇALIK YALÇINKAYA
19. Bölüm **297**
Seftazidim-Avibaktamın K. Pneumonıae ve P.Aeroginosa' Da İn Vitro Etkinliği
Selçuk KAYA
20. Bölüm **308**
Dentin Hassasiyeti ve Güncel Çözüm Önerileri
Simge GÜMÜŞ AYAZ
21. Bölüm **332**
Ruminant Beslemede Tanenler ve Etkileri
Huzur Derya ARIK, Zekeriya Safa İNANÇ
22. Bölüm **346**
Evde Bakim Hizmeti Veren Hasta Yakinlarindaki Covid-19 Anksiyetesi ve Bakim Yüküne Etkisi
Ayşe KOÇ ÖZBEK, Birsen ALTAY

23. Bölüm **364**
Serrapeptaz: Terapötik Potansiyeli, Klinik Kullanımları ve Gelecekteki Araştırma Yönelimleri
Başak GÖKÇE, Çağlar AYDINLIOĞLU
24. Bölüm **380**
Bromelain: Kimyasal Özellikleri, Sağlık Üzerindeki Etkileri ve Medikal, Kozmetik ile Diyet Takviyelerindeki Uygulamalar
Başak GÖKÇE, Begüm GÜL
25. Bölüm **401**
İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Pulmoner Rehabilitasyon
Ercan TURAL
26. Bölüm **410**
Sporcularda Ayak Bileği Yaralanmalarında Fizyoterapinin Önemi
Ercan TURAL
27. Bölüm **419**
Halk Sağlığı Açısından Elektronik Sigara Kullanımı
Fatmanur ÇEÇEN
28. Bölüm **429**
Zebra Balığının Gıda ve Beslenme Alanında Kullanımı ve Önemi
Serim Tuna KOÇ, Halime PEHLİVANOĞLU
29. Bölüm **460**
Kamu Hastanelerinin Radyoloji Hizmetlerinde Dış Kaynak Kullanımının EKAP Üzerinden İncelenmesi
Engin TEKİN, Serpil EMİKÖNEL, İbrahim TÜRKMEN
30. Bölüm **478**
Retinanın Histolojik Yapısı, Fonksiyonları ve Klinik Önemi
Kasım GÜNEŞ
31. Bölüm **489**
Aort Stenozu Güncel Tedavi Yaklaşımı
Oğuzhan ÇELİK
32. Bölüm **496**
Diabetes Mellitus ve Hemşirelik Bakımı
Sedat DOĞAN
33. Bölüm **510**
Kuru Göz Sendromunun Güncel Sağaltım Yaklaşımları Üzerine Değerlendirmeler
Servet KILIÇ

34. Bölüm **544**
İnmeye Bağlı Afazi Gelişen Bireylerde Hemşirelik Yaklaşımları
Simge KALAV
35. Bölüm **554**
Mesleki Kas İskelet Sistemi Hastalıkları ve Ergonomi
Dr.Öğr. Görevlisi Süreyya BULUT
36. Bölüm **564**
Pulmoner Ödem
Elif BAŞAĞAN MOĞOL, Fatma Nur KAYA
37. Bölüm **578**
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Anestezi Yönetimi
Fatma Nur KAYA, Elif BAŞAĞAN MOĞOL
38. Bölüm **591**
Bağ Dokusu Hastalıklarına Bağlı Grup 1 Pulmoner Hipertansiyonda Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımı
Volkan DOĞAN
39. Bölüm **600**
Grup III Pulmoner Hipertansiyonda Tanı ve Tedavi Yaklaşımı
Volkan DOĞAN
40. Bölüm **606**
Otizmde Fiziksel Aktivite
Tuba İNCE PARPUCU
41. Bölüm **625**
Anal Fissür
Abdulkadir ÇELİK
42. Bölüm **631**
Eksozom-Bitki Kaynaklı Eksozom Benzeri Nanopartiküller ve Etkileri
Burhan ERTEKİN, Meriç Arda EŞMEKAYA
43. Bölüm **660**
Akıllı Teknolojilerin Yara İyileşmesinde Kullanımı ve Hemşirelik
Züleyha SEKİ, Muazzez ŞAHBAZ
44. Bölüm **674**
Vegan Beslenmesi ve Antioksidan Enzimler Arasındaki İlişki
Nadide Gizem TARAKÇI FİLİZ
45. Bölüm **692**
Laktik Asit Bakterilerinin Peynir Kalitesi Üzerine Etkileri
Nadide Gizem TARAKÇI FİLİZ

46. Bölüm **708**
Kök Hücreye Dayalı Periodontal Terapi
Dicle ALTINDAL, Metin ÇALIŞIR
47. Bölüm **719**
Kardiyovasküler Hastalıklarda Eksozomal Mirnaların Rolü
Sıdıka GENÇ
48. Bölüm **732**
Alzheimer Hastalığına Genel Bakış
Enes KARA
49. Bölüm **751**
Pulmoner hipertansiyon hastaları ve gebelik
Volkan DOĞAN
50. Bölüm **757**
Laboratuvar Uygulamalarında Akım Sitometri
Esra TEKCAN, Şengül TURAL
51. Bölüm **776**
Rehabilitasyon Alanında İnternet Araştırmaları
Büşra CANDİRİ, Dilan DEMİRTAŞ KARAOBA
52. Bölüm **797**
Sağlık Hizmetlerinde Yeşil Kimya Yaklaşımlarının Kullanımı
Ekin AYDIN, Göksel ARLI
53. Bölüm **816**
Sağlık Alanında Özel İstatistikler
Hakan TEKEDERE, Bilgesu Ayşe MUTLU, Murat SEMİZ

Mantarların Neden Olduğu Deri Enfeksiyonları

Abdulbaki AKSAKAL[1]

1-Prof. Dr.; Adıyaman Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Temel Bilimler Bölümü Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı abakiaksakal@gmail.com ORCID No: 0000-0002-1622-5111

ÖZET

Deri, insan vücudunun en geniş organı olarak birçok hayati fonksiyonu yerine getirmektedir. Çevresel etkenlere ve patojenlere karşı bariyer oluşturan insan derisi aynı zamanda kendi florasını içeren yararlı bir ekosistemi de oluşturur. Patojenlere karşı oluşturduğu immün cevaplarla bağışıklık sisteminin bir parçası olarak görev yapar. Deri enfeksiyonları çevresel etkenlere ve patojenlerin özelliklerine bağlı olarak dünya genelinde en sık karşılaşılan enfeksiyonlardandır. Kandida ve dermatofitozlar gibi mantarların oluşturduğu enfeksiyonlar insanları hayatları boyunca sık sık etkileyebilen dermatolojik enfeksiyonlardır. Bağışıklığı baskılayan tedavilerin ve hastalıkların yaygınlaştığı günümüz dünyasında bu tür enfeksiyonların sıklığı da giderek artmaktadır. Enfeksiyonların çoğu hijyenik şartların yetersiz olduğu, eğitim ve ekonomik düzeyi düşük bölgelerde ve bağışıklık sistemini baskılayıcı hastalıklarla, immünosupresif tedavilerle beraber görülmektedir. Bununla birlikte göçler, savaşlar gibi olaylar veya seyahat imkanlarının artması insanların mantarların farklı bölgelere taşımasını kolaylaştırmıştır. Derinin mantar enfeksiyonları göz ardı edilen bir halk sağlığı problemi olsa da enfeksiyonların ciddi seyrettiği olgularda ölümlere kadar yol açabilen çeşitli klinik tablolara neden olabilmektedir. Sistemik veya lokal uygulanan antifungal ilaçlar çoğunlukla mantar enfeksiyonlarına iyi cevaplar vermekte, derinin parazit enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bölümde mantarların neden olduğu deri enfeksiyonları hakkında bilgiler verilecektir.

Anahtar Kelimeler: Deri, Dermatofitoz, Mantar, Kandidiyazis, Tanı.

GİRİŞ

Deri, vücudun diğer organları arasında en geniş yüzey alanına sahip ve çevresel patojenlere en çok maruz kalan organdır. Bakteriyel, viral ve fungal etkenlerle oluşan deri enfeksiyonları tıpta oldukça yaygın gözlenen enfeksiyonlardandır (1). Deri hastalıkları tüm dünyadan insanları etkileyebilir ve yaştan bağımsız olarak toplumda %30-70 oranında görülme prevalansına sahiptir. Bu nedenle de dünya genelinde önemli bir halk sağlığı problemi olmaktadır (2).

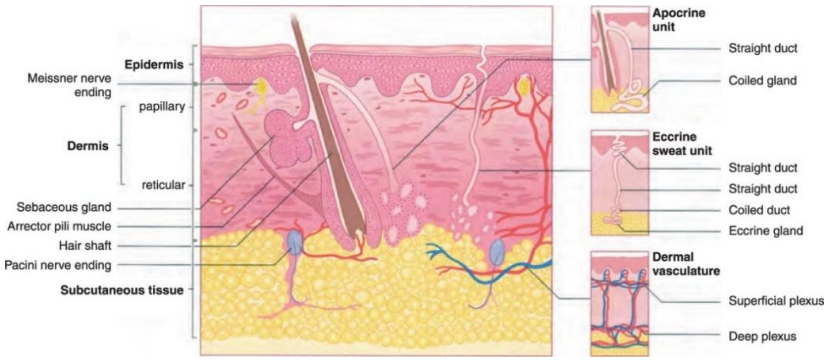
Deri hastalıklarının arasında mantarlardan kaynaklanan deri enfeksiyonlarının yeri oldukça geniştir. Dermatoloji polikliniklerine deri enfeksiyonları şikayetleriyle gelen hastaların %10'nunda mantar enfeksiyonlarına rastlanılmıştır. Mantar enfeksiyonları yüzeyel ve derin mantar enfeksiyonları olarak iki gruba ayrılır (3). Yüzeyel mantar etkenleri dünyada ve ülkemizde görülen en yaygın mantar enfeksiyonları etkenleridir. Dünya genelinde %20-25 arasında değişen bir prevalansa sahiptir (4). Bunlar arasında özellikle Dermatofitozlar, Pityriasis versicolor, Tinea nigra,

Piedra ve Yüzeyel kandidiyazis sayılabilir. Çoğunlukla epidermis veya keratince zengin dokulara tutulum gösterirler (5).

DERİNİN YAPISI

Deri, vücudumuzun en dış katmanı olarak patojenlere ve çevresel saldırılara karşı fiziksel bir bariyerdir (6). Kapladığı geniş yüzey alanı (yaklaşık 1.8 metrekare) ile insan vücudunun en büyük organıdır. Vücudun tüm dış yüzeyini örterek birincil bir koruma sağlar (6,7). Koruyucu özelliğinin yanında vücutta su kaybını azaltıp termoregülasyona katkı sağlayarak homeostazda da görev alır (6). Deri, vücudun hem en büyük organı hem de çevre ile doğrudan temas etmesinden dolayı çevresel faktörlerden en fazla etkilenen organdır. Bu nedenle çoğunlukla görünürde bir değişiklik oluşturmasa da farklı çevresel faktörlerle karşılaşır. Bazı durumlarda ise değişik klinik reaksiyonlar gösterebilir. Derinin ana görevleri arasında vücudu ultraviyole (UV) ışığa, toksik ve kimyasal maddelere veya fazla suya maruz kalma gibi zarar veren madde ve olaylara karşı koruma sağlamaktır (2).

Deri, üç ana katmandan meydana gelir (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**). En üstte bulunan katmanı epidermisdir. Epidermis, derinin en dış tabakasıdır ve su geçirmez bir bariyer oluşturur. Epidermisin altında dermis tabakası bulunur. Kan damarları, ter bezleri, saç kökleri dermis katmanında bulunur. Dermis papiller tabaka (üst tabaka) ve retiküler tabaka (alt tabaka) olmak üzere ikiye ayrılır. En alt katmanda ise bağ ve yağ dokusundan oluşan deri altı dokusu (hipodermis) bulunur (7).



Şekil 1: Derinin Anatomik Yapısı (9)

Deri, çok farklı mikroorganizmalara da ev sahipliği yapmasından dolayı ayrı bir ekosistem oluşturur. Dış çevre ile bağlantıyı sağlar. Bu yüzden çok çeşitli bakteriler, mantarlar, virüsler ve akarlar deri üzerinde kolonileşebilir. Derinin oluşturduğu ekosistem içinde bu mikroorganizmalar çoğunlukla zararsızdır. Hatta simbiyotik olarak bulunarak daha patojenik mikroorganizmaların zararlı etkilerine karşı koruma sağlayabilir (8).

Epidermis

Derinin en dış katmanını epidermis oluşturur. Epidermis özünde keratinositler ve dentritik hücrelerden meydana gelen çok katmanlı ve skuamöz yapıda epitel bir tabakadır. Keratinositler, uzun iplik benzeri bir protein olan ve koruyucu özelliği bulunan keratini sentezlemede görev alırlar. Epidermis ayrıca melanositler, Langerhans hücreler ve merkel hücreleri gibi çeşitli hücreleri de bünyesinde bulundurur. Ancak keratinosit hücreleri çoğunluktadır. Epidermis genellikle keratinositlern morfolojisi ve pozisyonlarına göre farklılaşarak dört ayrı katmana ayrılır. Bu katmanlar en içten dışa doğru; bazal hücre tabakası (stratum basale veya stratum germinavatum), skuamöz hücre tabası (stratum spinosum), granüler hücre tabakası (stratum granulosum) ve en üstte kornifiye veya boynuzlaşmış hücre tabakası (stratum korneum) şeklinde yer alır (9). Ayrıca ayak tabanı ve avuç içi gibi kalın deri bölgelerinde epidermis beş katmandan oluşur. Stratum lucidum bu bölgelerde stratum korneum ve stratum granulosumun arasında bulunan ek katmandır (7).

Keratinositler epidermisin büyük çoğunluğunu oluşturur. Patojenleri algılayan ve sitokinler üreterek bağışıklık tepkisinin oluşmasını sağlayan Toll-like reseptörleri (TLRs) eksprese ederler. Ayrıca yara hasarını algılayan ve inflamtuvar cevabın oluşmasını sağlayan sitokinleri ve kemokinleri üretirler. Keratinositlerin dışında UV radyasyonuna karşı koruma sağlayan melanositler de epidermiste yer alır. Ayrıca bağışıklığı başlatma da çok önemli bir rol oynayan T hücreleri, bununla birlikte Langerhans hücreleri, dermal makrofajlar ve dermal dendritik hücreler gibi mononükleer fagositler de dahil olmak üzere epidermiste yerleşik özel bağışıklık hücreleri bulunur. Kendine ait damar ağlarının bulunmadığı epidermis, dermisteki kan damarlarından beslenir (6).

Dermis

Derinin epidermisin altındaki ikinci katmanı olan dermis, epidermise oranla daha az sayıda hücre bulundurmasına rağmen epidermisten daha kalın bir tabaka oluşturur (6).

Dermis, kolajen ve elastifleri içeren bir bağ dokusundan meydana gelir. Kan damarları ve lenfatik damarlar yönünden oldukça zengindir. Ter ve yağ bezleriyle birlikte kıl foliküllerine de ev sahipliği yapar. Mekanik bir destek sağlarken deriye esneklik de katar. Aynı zamanda fibroblastlar ve makrofajlar gibi hücreleri de bünyesinde barındırır. Fibroblastlar, ekstraselüler matriksin yenilenmesinden sorumludur. Makrofajlar ise dermiste bulunan ve antijen sunan bir diğer hücre türüdür. Patojenleri veya yara hasarını algılayıp bağışıklık tepkisini başlatırlar. Ayrıca anti-inflamatuvar mekanizmaları arttırıp doku homeostazına korumak ve yara iyileşmesine katkıda bulunmak gibi ekileri de vardır (6,10).

Deri Altı Yağ Dokusu (Hipodermis)

Derinin en derin tabakasını, yağ ve bağ dokusundan oluşan deri altı yağ dokusu (hipodermis) oluşturur (6). Endokrin bir organ olarak kabul edilmesinin yanında vücuda kaldırma kuvveti sağlar (9).

Deri altı yağ dokusu çevresel etkilere ve darbelere karşı bir bariyer olarak görev yapar. Aynı zamanda bir enerji deposudur. Deri altı yağ dokusunun altında bulunan fasya, kas dokusunu ve deri altı yağ dokusunu birbirinden ayırma görevini üstlenir (11).

Deri Enfeksiyonları

Deri, çevresel etkenlere en fazla maruz kalan organıdır. Çevresel etkenlere ve dış ortama karşı oldukça etkili bir koruma sağlasa da deri enfeksiyonları sıklıkla karşılaşılan hastalıklardan biridir (1,12).

Deri enfeksiyonları yaygın olarak bakteri, virüs ve mantarlardan kaynaklanır. Bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar arasında Korinebakteri türlerinin oluşturduğu *Trichomycosis axillaris* veya Stafilokok ve Streptokok türlerinin neden olduğu Eritema, İmpetigo, Follikülit sayılabilir. *Herpes simplex*, *Varicella zoster* (suçiçeği), *Molluscum contagiosum* ve *Human papillomavirus'*un (HPV) neden olduğu viral siğiller deri de oluşan viral enfeksiyonlara örnek gösterilebilir. Ayrıca maya ve mantarların patojenik etkilerinden kaynaklanan cilt enfeksiyonları arasında tinea capitis, tinea pedis, tinea ungunium (onikomikoz) gibi dermatomikozlar bulunur. Kandidal deri enfeksiyonları da yine maya mantarlarının oluşturduğu hastalıklardandır. Odun kıymıkları ile oluşan bazı yaralar sporotrikoza sebep olabilirken hayvan ısırıkları da ciddi enfeksiyonlar oluşturabilir (1,12).

Deri enfeksiyonları genelde fiziksel olarak yaralanmalar sonucu cildin açılması ile ortaya çıkar. Cilt bariyerinin bozulması sonucu patojenler dermise nüfuz eder ve deri enfeksiyonlarına neden olabilir veya bu enfeksiyonları şiddetlendirebilir (13).

MANTARLARIN NEDEN OLDUĞU DERİ ENFEKSİYONLARI

Yıllar boyunca dünyadaki mantar türlerinin sayısı giderek ve hızla artmaktadır. Bu sayı, 2015 yılında morfolojik, fizyolojik ve moleküler özellikleri bakımından 100.000 mantar türüne kadar ulaşmıştır. Aynı yıl, Uluslararası İsimlendirme Kodu (ICN) her yıl 1000-1500 mantar türünün tespit edildiğini bildirmiştir. 2020 yılında belirlenen mantar türlerinin sayısı 140.000'e ulaşmıştır. Bu, tüm dünyada tahmin edilen mantar türlerinin sayısının %12'sini oluşturmaktadır. Bu sayı ne kadar fazla olsa da insanlarda kommensal ve patojenik etkinlik gösteren mantar türlerinin 700'e yakın olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde tıbbın ilerlemesiyle immünosupresif tedavi yaklaşımlarının artması insanların mantar enfeksiyonları da dahil olmak üzere birçok enfeksiyonlara duyarlılığının da artmasına neden olmuştur (14).

Mantar enfeksiyonlarından dünyada sayısız insan etkilenmektedir. Enfeksiyonlar çok sayıda hastalığa ve ölümlere kadar değişen tablolarla ilişkilendirilmektedir. Gittikçe artan seyahatler ve göçler, bağışıklık sistemini baskılayan tedaviler mantar enfeksiyonları risklerini ciddi seviyede artırmaktadır. Araştırmalar, enfeksiyonlarda cinsiyet, yaş ve ırkın önemli olduğunu gösterirken enfeksiyonlara neden olan etkenlerin sınırlı bir coğrafik dağılım gösterdiği belirtilmektedir (15).

Mantar enfeksiyonları farklı faktörlere bağlı olarak farklı klinik özellikler gösterebilir. Farklı klinik özelliklerin oluşmasında mantarın patojenitesi, konağın direnci, patojenin vücuda girdiği bölgenin özellikleri, giren patojenin miktarı gibi faktörlere bağlıdır. Mantar enfeksiyonları yüzeyel mantar enfeksiyonları ve derin mantar enfeksiyonları olarak iki grup (Tablo 1) altında toplanır (15).

Tablo 1: Mantarların Neden Olduğu Deri Enfeksiyonları (16)

Yüzeyel Mantar Enfeksiyonları	**Derin Mantar Enfeksiyonları**
1. Dermatofitozlar	1. Subkutan
2. Tinea nigra	2. Sistemik
3. Piedra	2.1. Fırsatçı
4. Pitriazis versicolor	2.2. Endemik
5. Yüzeyel Kandidiyazis	

Yüzeyel mikozlar arasında dermatofitozlar, pityriasis versicolor, tinea nigra, piedra ve keratomikoz gibi enfeksiyonlar bulunurken kandida mantarının yüzeyel oluşturduğu enfeksiyonlar da bu grupta yer alır. Enfeksiyonları genelde hafif seyreder, tanı koymak daha kolaydır ve tedaviye cevap genelde iyidir. Çoğunlukla epidermis, saç ve tırnakların keratinli dokusuna tutulum gösterirler ancak bazı durumlarda dermatofitozların daha derinlere tutunduğu da gözlenmiştir (5).

Derin mikozlar ise mantarın epidermis ve mukozayı aşıp daha derindeki deri tabakalarına tutulum gösterirken iç organlara yayılma da söz konusu olabilir. Bu nedenle derin mikozlar mantarın tutunduğu bölgeye göre deri altı (subkutan) mikozlar ve sistemik mikozlar olarak iki alt gruba ayrılır. Deri altı (subkutan) mikozlar dermis, deri altı dokusu ve kemiklere tutulum gösterirken hastalık etkenin kan veya lenf sistemiyle daha da yayılması sistemik mikozlar olarak adlandırılır. Sistemik mikozlar daha az sıklıkla gözlenir (5).

Mantar enfeksiyonları insan sağlığı için son derece tehlikeli enfeksiyonlardandır. Günümüzde tanı ve tedavi imkanlarının iyi sonuçlar vermesine rağmen dünyada mantar enfeksiyonlarına bağlı 1.5 milyon insan hastalığa yenik düşmektedir. Mantar enfeksiyonlarından kaynaklanan ölüm

oranları *Mycobacterium tuberculosis* veya insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) sebep olduğu ölüm oranlarıyla benzer, sıtma veya meme ve prostat kanserine bağlı ölümlerden ise daha yüksektir (17).

Mantarlardan kaynaklanan enfeksiyonların deri enfeksiyonları içinde incelendiğinde kayda değer bir öneme sahiptir. Dermatoloji polikliniklerine gelen hastaların yaklaşık olarak %10'u mantar enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır (3). Deri üzerinde etkili mantar enfeksiyonlarının prevelansı giderek artsa da günümüzde %20-25 arasında değişmektedir (19).

Deriyi tutan mantar enfeksiyonları, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine bakıldığında dünya da en fazla gözlenen mantar enfeksiyonlarındandır. Türkiye'de de aynı şekilde yüzeyel mantar enfeksiyonlarının görülme oranları diğer mantar enfeksiyonlarına göre oldukça yüksektir. Kişilerin hayatı süresince bu enfeksiyonlardan etkilenme riskleri %10-20 olarak bildirilmiştir (4).

Derinin mantar enfeksiyonlarına çoğunlukla *Trichophyton*, *Microsporum* ve *Epidermophyton* gibi stratum corneum ve keratinize dokulara tutulum gösterebilen dermotofit mantarlar neden olsa da dermatofit olmayan *Malassezia* ve Kandida türlerinin de yüzeyel oluşturduğu mantar enfeksiyonlarına rastlanır. Dermatofitler başlıca enfeksiyon yapıcı patojen mantarlardandır (19,20). Yüzeyel mantar enfeksiyonları, insan hastalıklarının içinde en yaygın dördüncü hastalık etkenidir ve dünya çapında en sık gözlenen mantar enfeksiyonlarındandır. Yüzeyel mantar enfeksiyonlarıdan en önemli olanları; dermatofitler (tinea capitis, tinea pedis vs.), yüzeyel kandidiyazis, *Malassezia spp*. neden olduğu enfeksiyonlar (pityriasis versicolor) (21).

DERMATOFİTLER

Dermatofitlerin oluşturduğu enfeksiyonlar, dünyada ve ülkemizde deriyi tutan mantar enfeksiyonları içinde en sık karşılaşılan enfeksiyonlardır. 2020 yılında dünya genelinde toplumun %27'sini etkilemiş ve gelişmekte olan ülkelerde özellikle ciddi bir şekilde enfeksiyonlara yakalanan kişilerin %19.7'sinde ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. HIV, tüberküloz, diyabet gibi bağışıklığı baskılayan hastalıkların artması özellikle ciddi seyreden vakalarda ölümlerin artmasının nedeni olmaktadır (13,22).

Enfeksiyonların dağılımında özellikle coğrafik dağılım, meslek, ayakkabı kullanımı, sosyoekonomik durumlar gibi faktörler etkili olmaktadır. Ayrıca yaş, genetik özellikler, tırnak yapısındaki anormaliler veya geçirilmiş mantar enfeksiyonu olgusu dermatofit enfeksiyonlarına yakalanma ihtimalini arttıran risk faktörlerindendir. İmmünosüpresif tedavi seçenekleri ve hastalıklar ise enfeksiyon prevelansında artış göstermediği bildirilse de enfeksiyonun şiddetini arttırdığı belirtilmiştir. Özellikle sigara içen veya periferik arter hastalığı bulunan hastaların onkomikoza yakalanma

riskinin arttığı veya diyabetik hastalarda onkomikoza yakalanma oranının sağlıklı kişilerin iki katı olduğu birçok araştırmada ifade edilmiştir (23).

Dermatofit enfeksiyonlarında özellikle *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton* türleri en sık karşılaşılan patojenlerdendir (24). Dermatofitlere doğada farklı yerlerde rastlanılabilir. İnsanda, toprakta veya hayvanda bulunabilirler ve bulaşma şekilleriyle üç başlıkta toplanırlar:

1. *Antopolik:* İnsanlar arasında bulaşma gösteren dermatofitlerdir. Kontamine olmuş nesneler de insanlar arasında bulaş kaynağı olabilir.
2. *Zoolofilik:* Hayvandan insana bulaşan dermatofitlerdir.
3. *Geofilik:* Topraktan insanlara ve hayvanlara bulaşan dermatofitlerdir. Daha az sıklıkla görülen enfeksiyonlardır (15,25).

Bulaşma çoğunlukla atrokonidyum olarak adlandırılan mantarın çoğalmasında ve enfesksiyonun yayılmasında önemli rol oynayan dermatofitlerin ürettiği sporlar sayesinde olur (20,27). Bu şekilde doğrudan veya temas yolu ile bulaş mümkündür. Enfeksiyon yüzeyeldir ve deri dokusundan derin dokulara ilerleme görülmez. Nedeni ise CD4 lenfositleri tarafından yönetilen ve serumda bulunan Th1 hücreleridir. Th1 hücreleri sitokinler üreterek vücudun bağışıklık tepkisini düzenler. Bu sitokinler tarafından oluşturulan bağışıklık yanıtı, hücre içi parazitleri öldürmekten ve otoimmün yanıtı sürdürmekten sorumludur (18,26).

Keratin, dermatofit mantarların esas besin maddesidir. Bu sebeple epidermis, kıl ve tırnaklar gibi keratince zengin dokulara yerleşirler. Dermatofit mantarların cinslerine göre *(Micosporum spp*., *Epidermophyton spp*., *Trichophyton spp*.) sahip oldukları enzimler ve metabolizma özellikleri farklıdır. Bu nedenle vücudun farklı bölgelerini işgal ederler. *Microsporum spp.* genellikle saç ve deride yerleşim gösterirken *Epidermophyton spp.*'nin deri ve tırnaklarda tutulumu mevcuttur. *Trichophyton spp.* ise saç, deri ve tırnaklarda patojenik etkiler oluşturabilir (4,22).

Enfeksiyonların farklı klinik bulgular göstermesinde mantarın vücutta yerleştiği bölge ve türü, konağın patojene immün cevabı, derinin yapısı ve pH'ı, çevre şartları, nem ve sıcaklık veya hijyenik şartlar gibi birçok faktör etkilidir. Dermatofit enfeksiyonları genel olarak "Tinea" kelimesi ve sonrasında vücut bölgesini açıklayan latince terim şeklinde (Tinea capitis: saç derisinn dermatofit enfeksiyonu) adlandırılır (27,28).

1. Tinea capitis

Saçlı derinin dermatofit enfeksiyonudur. Ağırlıklı olarak ergenlik öncesi okul çağındaki çocuklarda gözlenir. *Trichopyhton* ve *Microsporum* türlerinin neden olduğu Tinea capitis, konağın immün cevabına veya etkenlerine göre farklı klinik şekillerde gözlenebilir. *Micosporum* türleri ektotriks tipte tutulumlar (saç telinin dış kısmına yerleşme) oluştururken, Trichophyton türleri ekto-endotriks tipte tutulum (saç telinin hem iç hem dış kısmına yerleşme) gösterir. Kafa derisinin pullanması gibi hafif, neredeyse subklinik şekillerde seyredebildiği gibi ciddi enfeksiyonlar ve saç kayıpları da gözlenebilir (4,27-29). Üç farklı klinik tipte seyreder:

a. Tinea capitis superfisyalis: *Trichophyton violaceum* (*T. violaceum*), *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*), *Microsporum canis* (*M. canis*) ve *Microsporum gypseum* (*M. gypseum*) türlerinin etken olduğu klinik tablodur. Genelde az gelişmiş bölgelerde salgınlar halinde rastlanılır. İnflamatuvar seyredenlerle beraber hastaya herhangi bir rahatsızlık vermeyen şekilleri de mevcuttur (27). Enfekte olmuş bölgede gri mat renkli kırılmış saçlar göze çarpar ve saçlı derinin eritemli dokusu üzerinde skuamlar ve dairesel yamalar gözlenir (22).

b. Tine capitis porfunda (kerion selsi): Trichophyton verrucosum (*T. verrucosum*), *T. mentagrophytes*, *Trichophyton schoenleinii* (*T. schoenleinii*), *T. violaceum*, *M. canis* ve *M. gypseum* türleri genel etkenlerdir. Başlangıçta Tinea capitis superfiyalis gibi hafif seyreder. İlerledikçe patojen kıl folikülünde enflamasyon oluşturur (Folikülit). Kıl foliküllerinde oluşan inflamasyon saçlı deride farklı büyüklüklerde nodüller meydana getirir. Tümöre benzeyen bu lezyonlar keriyon selsi olarak adlandırılır. Çok sayıda plaklar şeklinde görülen lezyonlar yaklaşık 15-20 cm çapındadır ve ağrılı, akıntılı, kabarık ve üzerleri püstüllü olarak karşımıza çıkar. Bunlarla birlikte ikincil olarak gelişen bakteriyel enfeksiyonlar saç kaybına neden olabilir ve beraberinde kellikle sonuçlanabilir (27).

c. Siyah nokta Tinea capitisi: Enfekte olmuş saçların kafa derisi hizasından kırılıp siyah noktalar şeklinde gözlenmesidir. Enfeksiyonla birlikte hafif eritemli ve skuamöz saç derisi gözlenir (22).

Tinea capitis tedavisinde, etken saç köklerine nüfuz ettiğinden topikal tedavi etkili olamayabilir. Griseofulvin gibi sistemik antifungallerle tedavi gerekebilir. Griseofulvin, Tinea capitis tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan tek ajandır. Diğer sistemik antifungal ilaçlar tedaviye cevap vermeyen ve griseofulvine dirençli olgularda ikinci tercihtir (22,24).

2. Favus (Tinea capitis favosa)

Çoğunlukla *T. schoenleinii*'nin etkeni olduğu bir dermatofit enfeksiyonu olan Tinea favosa saçlı deri ve tırnaklarda şiddetli ve kronik seyreden nadir bir dermatofit enfeksiyonudur. Tinea favosa scutula adı verilen ve epitel veya miselyum kalıntılarından oluşan sarımtırak kabukların saç derisinde ve tırnaklarda varlığıyla bilinir (22,28).

3. Tinea korporis (Tinea fasialis)

Saçlı deri, sakal, el, ayak ve inguinal vücut kısımları haricinde gövde derisinde veya kılsız yüz bölgelerinde gözlenen (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**) dermatofit enfeksiyonudur (29). Lezyonlara doğrudan temas veya lezyona temas eden giysiler ile indirekt olarak bulaş söz konusudur. İlk olarak eritemli bir papül şeklinde gözlenen enfeksiyon zamanla genişleyip iç içe geçmiş halkalar şeklinde gözlenir. Halkaların eritemli kenarlarında skuam ve veziküllere rastlanılır (4).

Şekil 2: Boyunda Yerleşim Gösteren Tinea Korporis (29)

4. Tinea barbae

Özellikle erkeklerde gözlenen bir enfeksiyondur ve genel olarak zoolofilik etkenlidir. Başlıca etkenler arasında *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes var. Mentagrophytes* ve *T. mentagrophytes var. Erinacei* gözlenir. Sakal ve bıyıklarda tutulum göstermektedir. Zoolofilik karakterli olsa da insanlar arasında doğrudan temas veya indirekt yollarla bulaş gözlenebilir. İnsanlar arasında bulaşta kontamine olmuş tıraş malzemelerinin rolü büyüktür (22,28).

Enfeksiyon bölgesinde eritem, püstül ve nodüller vardır. Kıl folikülleri de enfekte olabilir. Lezyonların birleşmesiyle apseler gözlenir. Kesin tanı nativ preparatta hifa ve sporların gözlenmesiyle konur. Topikal olarak uygulanan tedavinin yanında sistemik antifungal olan griseofulvin verilebilir (22,27).

5. Tinea inguinalis (Tinea kruris)

Yaygın olarak erkeklerde gözlenen ve inguinal bölgenin dermatofit enfeksiyonundan kaynaklanan, yarım ay şeklinde, kenarları kabarık ve eritemli veziküllerle kaplı klinik tabloya verilen isimdir. Enfeksiyon çevre bölgelere (pubik, perienal veya perianal bölgeler) yayılım gösterebilir. Yaygın olarak kaşıntılı seyreder. Özellikle tropikal iklimlerde sık karşılaşılır. Çünkü nemli ve rutubetli ortamlarla beraber sık terleme bu mantarların üremesini kolaylaştırır (22,27).

6. Tinea pedis

Ayakların ve sıklıkla ayak parmak aralarının dermatofit enfeksiyonuna Tinea pedis denir. Toplumda en yaygın görülen dermatofit enfeksiyonlarında olan Tinea pedis "Atlet ayağı" olarak da bilinir. Özellikle dördüncü beşinci ayak parmakları arasında kaşıntı, kızarıklık, maserasyon, pullanma, soyulma gibi semptomlarla seyreder. Ayak tabanının ve topukların ince gümüşi pullarla kaplandığı kronik, skuamöz ve hiperkeratotik tip ise bir diğer sık karşılaşılan tablosudur. Makosen ayağı olarak da bilinir. Veziküllerin ve büllerin olduğu dishidrozik şekli de mevcuttur. İnflamatuvar tablolara daha sıklıkla *T. mentagrophytes* neden olur. Diğer kronik bulgularda ise *T. rubrum, T. mentagrophytes var. interdigitale*, ve *Ephdermophyton floccosum* (*E. Floccosum*) etkenleri gözlenmiştir (3,28,30).

Hastalığın yayılmasını kolaylaştıran ve görülme sıklığını arttıran faktörler içerisinde ayakların kapalı bir ayakkabı ya da çorap içerinde uzun süre kalması, terlemesi veya ıslanması, nemli ve sıcak ortamlar sayılabilir. Askerlerde, sporcularda, yurt öğrencilerinde bulaşıcılığı yüksek olmasından dolayı yaygın bir şekilde gözlenir. Yaz aylarında ise olgularda artma belirlenirken kış aylarında semptomların azaldığı belirtilmiştir (3,30).

Tedavide sistemik antifungaller bazı dirençli olgular dışında tercih edilmezlerken enfeksiyon yerlerine topikal antifungal krem uygulaması çoğunlukla ilk tercihtir (24).

7. Tinea manum

Elde görülen bir dermatofit enfeksiyondur. En yaygın olarak ayak mantar enfeksiyonlarından kaynaklandığı için çoğu olguda Tinea pedis ile birlikte gözlenir (3,27). Avuç içinde dağılmış kuru skuamler bulunur ve hiperkeratotiktir (24). Parmakların arasında maserasyon gözlendiği ve eritemli bir yüzey ile bilinen interdigital tip, elin yanlarında görülen veziküllerle bilinen dishidrozik tip Tinea manumun farklı bir klinik şekilleridir. Ancak çoğu durumda semptom göstermez. Tinea pedisle beraber seyrettiği olgularda erizipel ve lenfanjit sık sık karşılaşılan durumlardır (3). Travma, terleme ve sabun kullanımının çok olması Tinea manum riskini arttıran nedenler arasında sayılabilir (4).

Enfeksiyonların en yaygın etkeni *T. rubrum*'dur. Tedavisinde topikal antifungaller ve yumuşatıcı özellikte içerisinde laktik asit bulunan kremler etkili olmaktadır. Tinea pedis ve onikomikoz ile birlikte gözlendiği karmaşık olgularda, bu enfeksiyonlar tedavi edilmediğinde Tinea manumun da tekrarlama riski yüksektir (24).

8. Tinea unguinum (Onikomikoz)

Tinea unguinum el veya ayak tırnaklarının dermatofit enfeksiyonudur. Tırnakların enfeksiyonu dermatofit olmayan maya ve mantarlar ile de olmakta ve bu durum genel anlamda onikomikoz olarak adlandırılmaktadır. Tinea unguinum, onkomikozun alt başlığı olarak yalnızca dermatofitlerdenden kaynaklanan enfeksiyonu belirtmektedir (22,31). Yaygın etkenler arasında *T. rubrum* ve *Trichophyton interdigitale* vardır. *Epidermophyton* cinsi dermatofitler de Tinea unguinum'da etkendir (22,32).

Onikomikoz, oldukça yaygın gözlenen hastalıktır ve tırnakta oluşan hastalıkların %20'sini oluşturur. Onikomikoz enfeksiyonlarının %85'i ise Tinea unguinum enfeksiyonlarından meydana gelir. Tinea unguinum ile çoğunlukla Tinea pedis olmak üzere vücudun diğer yerlerinde mantar enfeksiyonuna rastlanılır (22).

Dermatofit mantarların dışında onikomikozda etkili dermatofit olmayan mantar ve küfler de bulunur. Bunlar arasında *Scopulariopsis brevicaulis* ve *Aspergillus spp.* birincil veya ikincil patojen olarak bulunabilirler. *Fusarium spp., Acremonium spp., Alternaria spp.* ve *Neositalidyum spp*. gibi dermatofit olmayan küflere de yine onikomikoz olgularında rastlabilir. *Candida albicans* (*C. albicans*) ve *Candida*

parapsilosis (*C. parapsilosis*) gibi mayaların da neden olduğu tırnak enfeksiyonları yani onikomikoz olguları mevcuttur. Bu mantarlarla oluşan tırnak enfeksiyonları Tinea unguinum olarak adlandırılmaz. Enfekte olmuş tırnak, periungual ödemden dolayı sarımsı renkte kalınlaşmış görünümdedir (33).

Dermatofitlerin neden olduğu tinea unguinum (onikomikoz) farklı klinik şekillerde görülebilir. Klinik şekillerine göre 4 başlıkta incelenir (16,22).

1. Distal Subungual Onikomikoz: Yaygın görülen Tinea unguinum tipidir. Stratum korneumun genellikle *T. rubrum* tarafında işgal edilmesiyle başlar ve enfeksiyonun tırnak yatağı boyunca ilerlemesiyle tırnağın matlaşması, sarı, kahverengi, siyah renklerde görülmesi enfeksiyonu tanımlar. Tırnak kolayca kırılabilir hale gelir.

2. Yüzeyel Beyaz Onikomikoz: Nadir karşılaşılan bir durumdur ve genellikle *T. mentagrophytes* mantarın enfekte etmesinden kaynaklanır. AIDS olan hastalarda *T. rubrum* etkeni de gözlenebilir. Diğer klinik şekillerden farkı tırnak plağının dorsal yüzünün enfeksiyonu ile başlamasıdır.

3. Proksimal Subungual Onikomikoz: Çoğunluğu AIDS'li bireylerde gözlenir ve daha seyrek karşılaşılan formudur. Ayak tırnaklarını daha yüksek oranla etkiler. *T. rubrum* enfeksiyonun ana etkenidir.

4. Total Distrofik Onikomikoz: Tırnağın kalınlaşıp ve distrofik bir görünüm aldığı enfeksiyonun son aşamasını belirtir.

9. Tinea facialis

Çoğunlukla tanısı yanlış konulan bir dermatofit enfeksiyonudur. Sakallar hariç yüzün enfeksiyonuna Tinea facialis denir. *T. rubrum* ve *T. mentagrophyte* tarafından öncelikle enfekte edilse de *M. canis* bazı olgularda enfeksiyon etkeni olarak gözlenebilir. Kenarları eritemli dairesel plaklarla karakterizedir ve kaşıntı vardır. Bazı olgularda ise kenarları belli olmayan pembemsi skuamlar gözlenir ve bu durumlarda tanı koymak zorlaşır. Topikal antifungallerle tedavi genelde tercih edilir. İki farklı gruptan antifungal ile beraber kullanılması önerilir ve bu şekilde tedavi çoğu olguda yeterli etkinlik gösterir. Ancak enfeksiyonun kirpiklere veya göz kapağına bulaşması tedavinin zorlaşmasına neden olur. Bu durumlarda tedaviye sistemik antifungallerle devam edilebilir (16,34).

10. Tinea incognito

Yanlış tanı konulmuş ya da tedavi tercihi doğru oluşturulamamış tinea enfeksiyonlarında topikal kortikosteroid veya bağışıklık baskılayıcı ilaçların kullanılması sonucu enfeksiyonun bazı semptomları (kaşıntı, eritem gibi) iyileşebilir ama deriyi enfekte eden mantarın yayılışı hızla devam eder. Bu durum Tinea incognito olarak adlandırılır. Enfeksiyon daha da ilerleyip zamanla dermise veya deri altı dokuya yayılım gösterebilir ve derinlere tutulum gösteren Folikülit yani Majocchi granuloma tablosu gözlenebilir (22,29).

11. Tinea imbricata

Tinea korporisin kronik enfeksiyonu şeklinde tanımlanır. Vücuda yayılmış pullar ve bunların halkaları gözlenir. Tek etkeni *T. concentricum* dermatofit mantarıdır. Enfeksiyona Güneydoğu Asya, Meksika, Güney Amerika ve Pasifik Adaları'nda rastlanılır (28).

Dermatofitlerde Tanı Yöntemleri

Lezyonun klinik görünümü, kültür yöntemleri ve nativ preparatların mikroskobik incelemeleri tanı konulmasında özellikle başvurulan yöntemlerdir (23).

Mikroskobik İnceleme (Nativ Preparat): Deri üzerindeki enfeksiyonlarda lezyonun kenarındaki skuamlardan ve enfekte bölgedeki kıllardan, enfeksiyon tırnaklarda ise tırnaklardan kazınarak alınan örnekler lam üzerine konulur. Üzerine %15-20'lik KOH çözeltisi damlatılan örnek, üstü lamel ile kaplı bir şekilde içerisinde ıslak pamuk bulunduran petri kutusuna alınır. Burada 45 dakika ile 1 saat arasında bir süre bekletilir. İncelenmek için mikroskoba alınan örnekte mantarın spor ve hifaları kolaylıkla gözlenir. Burada kullanılan KOH çözeltisinin hazırlanmasının üzerinden bir ay geçmemiş olması önemlidir. Tersi durumda oluşan kristaller ile mantarların hifaları karıştırılabilir (22).

Kültür Yöntemleri: Enfeksiyonda etkili olan mantarın belirlenmesinde kültür yöntemlerinden yararlanılır. Mantarın türüne göre kültür için gerekli besiyeri seçimi önemlidir. Yüzeyel mantarların tanısında en yaygın tercih edilen besiyeri Saboraud Dekstroz Agar (SDA)'dır. MEA (Malt Extract Agar) ve PDA (Potato Dextrose Agar) diğer kullanılan besiyerlerindendir. Dermatofitlerin tanısında dermatofit olmayan mantarları ayırmak için dermatofit ve kandidalar için seçici besiyerine sikloheksimid eklenir. Ayrıca kloramfenikol ve gentamisin de bakteri üremesini engellemek için katılabilir. Dermatofit mantarlar kültür ortamında üremesi için 26°C sıcaklıkta 4 hafta kadar bekletilmesi gereklidir. Oluşan mantar kolonileri mantarın cinsini tanımlamada önemli rol oynar. Mikroskopta incelenmeden önce selofanbant ile alınan örnekler lactofenol pamuk mavisi ile boyanır ve koloninin özelliklerine göre tanımlama yapılır (4,23).

Wood Lambası ile İnceleme: Genellikle, *Microsporum* salgınlarında hızlı tarama için (yeşil refle alınır) veya Tinea inguinalis'in ayrıcı tansında eritrazma ile ayrım yapılabilmesi için (eritrazma ile mercan kırmızısı renk verir) kullanılır (22).

DERMATOFİT OLMAYAN MANTAR ENFEKSİYONLARI

1. Yüzeyel Kandidiyazis

Kandidalar, bir tür maya mantarlarıdır. Çoğunlukla, blastosporlarla yalancı miçel yaparak çoğalırlar. *Deuteromycota*'da *Blastomycetes* sınıfının *Cryptococcoles* takımında *Cryptococcoceae* ailesinde yer alırlar. Bazı türleri

az da olsa gerçek miçel yaparlar ve eşeyli olarak üreyebilirler. Bunlar *Ascomycete* sınıfına aittir (27).

Kandida enfeksiyonları "Kandidiyazis" olarak adlandırılır ve dermatofitlerin neden olduğu deri mantar enfeksiyonları dışında dermatolojide en yaygın gözlenen ikinci sıra mantar enfeksiyonlarını oluşturur. Kandida türü mantarlar insan ve hayvanlarda vücut florasının bir parçasıdır. Oral mukoza, periorifisiyal, intertrijinöz vücut kısımlarında, bağırsaklar ve vajinada saprofit şekilde tutulum gösterirler. Özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde organlara tutulum gösteren fırsatçı enfeksiyonlar gözlenirken deriyi tutan Kandidiyazis olgularının farklı nedenleri olabilir. Hastaların çoğunluğunda etken *C. albicans*'tır. Ayrıca, 150'yi aşkın kandida türü olmasına rağmen *Candida tropikalis* (*C. tropikalis*), *C. parapsilosis*, *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida guilliemondii* (*C. guilliemondii*), *Candida kefyr (C. kefyr*), *Candida krusei* (*C. krusei*) insanda hastalık yapan türlerdir. İnsan derisinde üreyebilir ve gıdalar üstünde veya toprakta yaşamlarını uzunca bir süre devam ettirebilirler (15,35). Bir diğer kandida türü olan *Candida auris* (*C. auris*) ilaca dirençli bir tür olarak Japonya'da tanımlanmış ve seyahatler veya göçler ile dünya geneline yayılmıştır. *C. auris* mantarı deri üzerinde uzun süre kalabilir, bulaşıcılığı yüksektir ve daha da ciddi şekillere, kandidemi ve hatta ölümlere yol açabilir (36). Obezite, diyabet, bağışıklığı baskılayan tedaviler, gebelik, oral kontraseptifler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, nem, maserasyon, kötü hijyen kandida enfeksiyon riskini arttıran etmenlerdendir. Kandida etkenleri kıl foliküllerine tutulumu yoktur ve ayrıca tırnakta ikincil olarak işgal edebilirler. Tanı koymak için KOH ile hazırlanmış nativ preparatta spor ve psödomiçelyum görülmesi esastır. Enfeksiyonlar vücutta bulunduğu yere göre değişken şekillerde görünebilir ve farklı isimlendirilirler (3).

1. Kutanöz ve Mukozal Kandidiyazis
a) Kutanöz: genital balanit, intertrigo, kandida onikomikozu, paronişi
b) Mukozal: oral kandidiyazis, vulvovajinal kandidiyazis, balanit
c) Kronik Mukokutanöz kandidiyazis
2. Sistemik Kandidiyazis: özafajit, sistit, endokardit, vs.

a) Kutanöz Kandidiyazis

1. Kandidal intertrigo: Genellikle, göğüs altı, koltukaltı, kasık bölgesi veya parmak araları gibi vücudun kıvrım yerlerinde gözlenen kandidiyazis enfeksiyonudur. Kaşıntı en sık görülen semptomdur. Lezyon kenarları eritemli vezikül ve püstül benzeri, "uydu" (satellit) olarak adlandırılan lezyon tipiyle karakterizedir. Bebeklerde "yalancı bez dermatiti" adıyla bilinen bez kullanımına bağlı olarak perianal ve genital bölgede tutulum gösterebilir. Karakterize satellit varlığı ve etkenin nativ preparatta tespit edilmesi "gerçek bez dermatiti" ile karıştırılmasına imkan vermez (3).

2. Genital kandidiyazis: Genellikle kaşıntılıdır ve ağrılı bir şekilde semptom gösterir. Vulvovajinit gibi ilerleme kaydeder. Enfekte mukoz

membranlarda grimsi beyaz plaklar mevcuttur ve beyazımsı genital akıntı görülür. Kasık bölgesi boyunca yayılım gösterebilir. Erkeklerde de prepisyumda eritem ve skuamlar bulunan lezyonlara rastlanılır (3).

3. Kronik paronişi: Kandidaların neden olduğu enfeksiyonlardan biridir. Ellerin sık sık suyla temasından kaynaklanır. Tırnaklarda ve çevresinde eritem ve ödem gözlenir. Tırnak kıvrımında şişlik ve kızarıklık ve tırnak plağında kutikula kaybolması zamanla oluşan semptomlardır. Tırnağın kahverengi-yeşil renkte gözlenmesi de kronik paronişide görünen değişikliklerdendir. Suyla sık temas, periferal dolaşımda yetersizlikler ve problemler vulval kandidiyazis tetikleyici risk faktörlerinden sayılabilir (3).

4. Kandida Onikomikozu: Onikomikoza neden olan etkenler arasında dermatofitler ilk sırada yer alsa da kandida türü mantarlarda onikomikoz olgularında enfeksiyon etkeni olabilmektedir. Dermatofitlerde özellikle ayak tırnaklarında tutulum gözlenirken kandida onikomikozu hastaların ellerinde daha çok rastlanıldığı görülmüştür. Çoğu durumda etken kandida türünün *C. albicans* olduğu görülse de *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. guillermondii* enfeksiyon etkenlerinden olabilir (27).

b. Mukoz Membran Kandidiyazisi

1. Oral kandidiyazis: Ağız florasında normal bir şekilde bulunan *C. albicans*'ın birtakım etkenler sonucunda patojenite kazanmasıyla meydana gelir. Etken çoğunlukla *C. albicans* olsa da *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *Candida stellatoidea* (*C. stellatoidea*), *C. krusei* ve *C. kefyr* de etkenlerden olabilir. Bazı bağışıklığı baskılanmış bireylerde *Candida dubliensis* (*C. dubliniensis*)'in neden olduğu oral kandidiyazis tespit edilmiştir (37). Klinikte üç tipi mevcuttur. Yenidoğanlarda ve bağışıklığı düşük yaşlı bireylerde süt kesiği görüntüsünde beyaz plaklarla tipik bir görünümü olan ve pamukçuk olarak adlandırılan psödomembranöz tipi, atrofik kandidiyazis olarak bilinen akut veya kronik olarak eritemli ve dilin ağrılı kırmızı şekliyle karakterize eritematöz kandidiyazis tipi ve bukal mukozada kaldırılması zor beyaz plaklar şeklinde gözlenen kronik hiperplastik kandidiyazis (kandidallökoplaki) tipi klinikte karşılaşılan şekilleridir (38).

2. Vulvovajinal Kandidiyazis ve Balanit: Oral kontraseptifler, geniş spektrumlu antibiyotik ilaçlar, diyabet ve gebelik gibi nedenlerden dolayı kadınların üçte ikisi en az bir defa kandidiyal vulvovajinit geçirebilir. Kaşıntı ile birlikte ödem, eritem, beyazımsı gri plaklar tipik görünümünü oluşturur. Aynı zamanda satellit püstül şeklinde lezyonlarla karşılaşılabilir. Muayene yapılırken partnerlerin beraber gözlenmesi önemlidir. Partenerde kandidiyal balanit olması muhtemeldir. Kandidiyal balanit, koronal sulkus ve glans üstünde kızarıklık, maserasyon, aşınma, vezikül şeklinde püstüller tipik görünümünü oluşturur (3).

c) Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis

Hastaların çoğunluğunu bağışıklığı baskılanmış küçük çocuklar oluşturur. Tırnak, deri ve mukoza temel tutulum yerleridir. Kroniktir ve

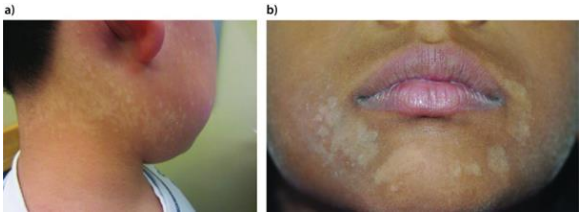
tedaviye dirençli şekillerde gözlenebilir. Bu tipte kandida enfeksiyonunda lezyonlar dermatofit enfeksiyonu ile benzerdir (dermatofit tipi kandidiyazis). Tırnaklarda kalınlaşma, deri üzerinde hiperkeratozik granülomatöz lezyonlar, ağız ve genital mukozada beyazımsı gri plaklar enfeksiyonun tipik görünümünü oluşturur (3).

Kandida Enfeksiyonlarında Tanı

Enfeksiyonların tanısında ve nativ preparat ve SDA'da yapılan kültürlerden faydalanılabilir. Bakteri üremesini engellemek için antibiyotikler kültür ortamına eklenebilir. Stratum korneumda kandidaların gözlenmesi için histolojik kesitler alınıp periyodik asit-Schiff (PAS) boyası ile boyama da mümkündür (3).

2. Pitiriyazis Versicolor

İnsan derisinin normal florasında bulunan *Malassesiza* türü mantarların sıcaklığın ve nemin arttığı durumlarda patojenite kazanarak deri pigmentlerinin yapısını bozmasıyla ortaya çıkan deri mantar enfeksiyonudur (3,15). *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*) vücudun özellikle seboreik bölgelerinde bulunan lipofilik mantardır (3). Çoğunlukla enfeksiyon etkenini *Malassezia furfur* (*M. furfur*) oluştursa da son yıllarda *Malassezia globosa*, *Malassezia restricta*, *Malassezia sympodialis*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia obtusa* ve *Malassezia dermatis* de adından bahsettirmeye başlamıştır (15). Enfeksiyon stratum korneuma tutulum gösterir ve mantarın saprofitik halinden hif ve misel oluşturan haline geçmesi patojenitede etkilidir. Enfeksiyonla beraber koyu cilt tonlarında pigmentasyon azlığı (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**) (hipopigmentasyon), açık renkli cilt tonlarında ise pigmentasyon fazlalığı (hiperpigmentasyon) gözlenir. Hipopigmentasyonda özellikle melanositlerin hasara uğraması ve *Malasseiza* türü mantarların ürettiği azalaik asit ile tirozinaz inhibisyonu etkilidir. Bununla birlikte küçük melanozomlar ve stratum korneumda UV ışınlarını bloke eden lipit benzeri madde birikimi de pigmentasyon azlığına neden olabilmektedir. Daha çok açık renkli cilt tonlarında görülen hiperpigmentasyon ise enfeksiyon etkeninin oluşturduğu inflamatuvar etki, granülozomda tonofilamentlerin fazlalığı, stratum korneum kalınlaşması ve oldukça büyük melanozomların oluşmasından meydana gelir. Ayrıca stratum kornuemun gevşemesi ve pul pul olmasından *Malasseiza* türlerinin ürettiği keratinazdan kaynaklanır (39).



Şekil 3: Pitiriyazis Versicolor'da Görülen Pigmentasyon Azlığı (39)

Dünya genelinde etkili olan bir mantar enfeksiyonu olsa da sıcak ve nemli bölgelerde ve tropikal iklimlerde prevelansı %50'yi bulmaktadır. Sebum üretiminin fazlalığı da enfeksiyon riskini arttırır. Bu nedenle özellikle gençlerde görülme sıklığı artar. Bazı durumlarda çocuklarda ve yaşlılarda nadiren gözlenir. Ayrıca aynı nedenden dolayı erkekler kadınlara göre daha sık etkilenir. Aile öyküsü de enfeksiyonun bulunduğu kişilerin %17'sinde bulunmaktadır. Enfeksiyon tüm ırklarda benzer sıklıkta görünmekte ancak koyu tenli bireyde belirginliği artmaktadır (39). Ülkemizde ise hastalığın görünme sıklığı %2-3.5 arasında değişmektedir (17).

Enfeksiyonun kesin tanısı diğer deri enfeksiyonlarla karıştırılma ihtimali söz konusu olduğundan önemlidir. Lezyondan alınan örnekler KOH solüsyonu damlatılarak mikroskop altında incelenir (nativ preparatta inceleme). İncelemede sporlar üzüm salkımı şeklinde yığınlar oluşturulmuş veya ayrı ayrı olarak gözlenirken hifler ise kısa kıvrımlar olarak görünür. Wood ışığında yapılan incelemede sarı-yeşil refle alınır (3).

3. Tinea Nigra

Tinea nigra, *Hortaea werneckii*'nin (*H. werneckii*) etkeni olduğu genellikle tropikal iklimlerde veya nemli alanlarda yayılım gösteren nadir rastlanılan yüzeyel mantar enfeksiyonudur. *H. werneckii* sulu ortamlarda bulunur ve tuzlu ortamlara yüksek derecede dayanıklıdır. Bu nedenle halotolerant veya halofilik bir mantar türüdür. Tropikal iklimlerin genellikle kıyı kesimlerinde, gençlerde veya çocuklarda enfeksiyon riski daha yüksektir (40,41).

Etken, stratum korneumdan ter bezlerine girip burada enfeksiyona neden olur. Özellikle avuç içi enfeksiyonun en sık gözlendiği vücut bölgesi olsa da ayaklar, boyun ve göğüs kısımları da enfeksiyonlardan etkilenebilir. Kaşıntı nadirdir, kızarıklık ve inflamasyon genelde yoktur, keskin sınırlı, dairesel, kahverengi-siyah renklerde lezyonlar oluşturur. Terleme risk faktörlerinden biridir (15).

Hastaların çoğunda tedavide imidazol türevleri ve terbinafin gibi topikal antifungaller kullanılır. Sonuçlar genelde iyidir. Tanıda ise dermatolojik muayane, nativ preparatta mikroskobik inceleme ve wood lambası ile incelemeden yararlanılır (41).

4. Piedra

Piedra, Beyaz piedra ve siyah piedra enfeksiyonu olmak üzere iki grupta incelenebilir (15).

Beyaz Piedra: Trichosporon türlerinin etkeni olduğu, daha çok tropikal iklimlerde görülen, saçlı deride ve daha nadir olarak vücut ve pubik kıllarında, kıl köklerini tutan ve beyazımsı sarı renkte nodüller meydana getiren yüzeyel mantar enfeksiyonudur. *Trichosporon beigelii*, *Trichosporon inkin*, *Trichosporon mucoides* ve *Trichosporon ovoides* türü mantarlar enfeksiyonun etkenini oluşturur. Bazı hastalarda sistemik enfeksiyonlara neden olabilir. Ayrıca genital bölgedeki kılların tutulumu sonucu cinsel ilişki ile bulaşma da söz konusu olabilir. Çoğu durumda semptom göstermese de

enfekte kılların nativ preparatta mikroskopta incelenmesi ve hiflerin gözlenmesi ile tanı konulur (18,42).

Siyah Piedra: Piedraia hortae'nin neden olduğu, saç en fazla olmak üzere vücut ve pubik kıl köklerine tutulum gösteren enfeksiyon türüdür. Kılı güçlü bir şekilde tutar ve sert siyah renkli nodüllerle kendini gösterir. Ayrımı yapılması için enfekte kıllar alınıp KOH solüsyonu damlatılarak mikroskopta incelenir. İncelemede hifler koyu renkte septumlu olarak ve dairesel askuslar gözlenir (18).

SUBKUTAN MANTAR ENFEKSİYONLARI

1. Sporotrikoz

Sporothrix schenckii (*S. schenckii*) etkeni olduğu, endemik olarak tropikal iklimlerde gözlenen bir enfeksiyon türüdür (15,18). Saprofit bir tür mantar olan *S. schenckii'*ye doğada sık rastlanır. Bitkilerin sert kısımlarının vücuda girmesi ile deri altına geçen patojen, enfeksiyona neden olur. Ayrıca mantar sporlarının solunması sonucu solunum sistemi organlarına tutulum gözlenebilir. Enfeksiyon bazı hayvanların ısırıkları ve deriyi çizmesi sonucu da aktarılabilir. Mantarın bitki örtüsünde yaygın bulunmasından dolayı tarım çalışanlarında enfeksiyonlar daha sık gözlenir. Aşırı alkol kullanımı, diyabet ve bağışıklığı baskılayan tedaviler enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdir. Türkiye'de sık görülmeyen bir enfeksiyon olan sporotrikoz şimdiye kadar sekiz olguyla gündeme gelmiştir (15,18,43).

2. Miçetoma (Madura Mikozis, Madura Ayağı)

Miçetoma, mantar veya bakterilerin etken olduğu subkutan lokal enfeksiyondur. Çok nadir uzak yerlere yayılım gösterebilir. Enfeksiyon bağ doku, kas veya kemikte de görülebilir ve ölümle sonuçlanabilir. Etken özellikle topraktan derinin yaralanmasıyla vücuda girer. Bu nedenle toprakla uğraşan kişiler patojenlerden etkilenirler. Ülkemizde bugüne gelinceye kadar enfeksiyona yakalanan yirmi kişi kaydedilmiş olmakla beraber yaygın görülen bir enfeksiyon değildir (15,43).

3. Kromoblastomikozis

Fonsecaea pedrosoi, *Phialophora verrucosa*, *Cladosporium carrionii*, *Fonsecaea compacta*, *Fonsecaea monophora* ve *Rhinocladiella aquaspera* türü mantarların neden olduğu enfeksiyon şeklidir. Genelde tropikal veya tropik altı bölgelerde yaygındır. Avrupa, Kanada ve ABD'de nemli veya daha ılık sıcaklıktaki bölgelerinde daha az gözlenir. Ülkemizde sık görülen bir enfeksiyon değildir. Lezyonlar başlangıçta papül şeklinde kendini gösterirken ilerledikçe granülomatöz plaklarla karakterizedir. Tanıda KOH solüsyonu ile sürüntü örneklerinin hazırlanması ve mikroskopta incelenmesi gerekir. Renkli medlar parçacıkların gözlenmesi tanı için spesfiktir (15,18).

4. Fehohifomikozis (Feomikotik Kist)

Çok fazla mantar türü tarafından enfeksiyon oluşsa da *Exophiala jeanselmei* ve *Wangiella dermatitidis* mantarlar ana etkenidir. Yaygın

görülmeyen bir subkutan mantar enfeksiyonudur. Daha çok tropik bölgelerde dağılım gösterir. Kahverengi kistler ve iltihaplı sıvılar karakterize görünümünü oluşturur. Bağışıklığı baskılanmış bireyler özellikle risk altındadır (15).

5. Subkutan Zigomikozis (Bazidiobolamikozis)

Basidiobolus ranarum (*B. ranarum*) ve *Conidiobolus coronatus* (*C. coronatus*) mantarların neden olduğu deri altı mantar enfeksiyonudur. Sıcak ve nemli yerlerde özellikle tropik iklimlerde görülür. Enfeksiyon bölgesinde ağrıya rastlanılmaz. Ancak ödem ve sertleşmiş deri, enfeksiyon bölgesinin tipik görünümüdür. Çocukları daha çok etkilemesiyle bilinen *B. ranarum* kol veya omzun bazı kısımlarında görülür. Özellikle canlılığını yitirmiş veya bozulmuş bitkilerde ve hem karada hem denizde yaşayan timsah gibi hayvanların bağırsaklarında enfeksiyon etkeniyle karşılaşılabilir. *C. coronatus* ise daha çok erişkin kişilerde gözlenir. Çoğunlukla enfeksiyon yüzde etkilidir. *C. coronatus* ise yine benzer ortamlarda, böceklerin veya kurbağaların bağırsaklarında bulunabilir (15).

6. Lobomikoz

Lacazia loboi'nin neden olduğu mantar enfeksiyonlarına Lobo hastalığı veya Blastomikoz queloidiana ismi de verilmektedir. Enfeksiyon aslen tropik yerlerde görülen ve yunusları etkileyen bir mantar enfeksiyonudur. Kronikleşebilen bir hastalıktır ve vücutta özellikle ekstremite veya yüz kısımlarını etkiler. Lezyonlarda ağrı hissedilmez ve sertleşmiş haldedir. Sistemik antifungal tedavisi ve ameliyat operasyonları enfeksiyon seyrini iyileştirebilir. Tanısı için besiyerlerinden üremesi sağlanamamıştır (44).

SONUÇ

Bağışıklığı baskılayan tedavilerin ve hastalıkların yaygınlaştığı günümüzde bu tür enfeksiyonların sıklığı da giderek artmaktadır. Enfeksiyonların çoğu hijyenik şartların yetersiz olduğu, eğitim ve ekonomik düzeyi düşük bölgelerde ve bağışıklık sistemini baskılayıcı hastalıklarla, immünosupresif tedavilerle beraber görülmektedir. Derinin mantar enfeksiyonları göz ardı edilen bir halk sağlığı problemi olsa da enfeksiyonların ciddi seyrettiği olgularda ölümlere kadar yol açabilen çeşitli klinik tablolara neden olabilmektedir. Bu nedenle korunmak için özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde mantar enfeksiyonlar göz ardı edilmemeli ve genel bir kural olarak ta hijyene dikkat edilmelidir.

REFERANSLAR

1. O'dell ML. Skin and Wound Infections: An Overview. Am Fam Physician. 15 Mayıs 1998;57(10):2424-32.
2. Önsüz MF. Çevresel Etkenler ve Deri Hastalıkları. ESTÜDAM Halk Sağlığı Derg. 11 Mart 2019;4:72-81.

3. Tekin R, Aktar S. Adolesanda Mantar Enfeksiyonları; Köşker M. Adolesanda Paraziter Enfeksiyonlar. İçinde: Adolesan Sağlığı ve Hastalıkları. 2016. s. 111-135.
4. Altinbaş R. Yüzeyel Mantar Enfeksiyonları Etkenlerinden Dermatofitler ve İmmunopatogenez. İçinde 2020. s. 10-25.
5. Kantarcio AS, Yücel A. Derin Mikozların Epidemiyolojisi; Antifungal Profilaksisi ile İlgili Görüşler ve Antifungal Duyarlılık Deneyleri. 2014;32(3).
6. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. Immunology. Haziran 2020;160(2):116-25.
7. Wilfredo LO, Amarendra P, Mandy A, Amanda O. Anatomy, Skin (Integument). Içinde StatPearls [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441980/
8. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol. Nisan 2011;9(4):244-53.
9. Kolarsick, Paul A.J.; Kolarsick, Maria Ann; Goodwin C. Anatomy and Physiology of the Skin. Journal of the Dermatoloy Nurses' Association. Temmuz 2011;3(4):203-2013.
10. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. Clin Dermatol. 01 Mayıs 2012;30(3):257-62.
11. Bozkurt B, Altuntaş M. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları. Klink Tıp Aile Hekim Derg. 30 Ocak 2019;11(1).
12. Şanlı PDB. Çocuklarda Sık Görülen Deri Enfeksiyonları. Klin Tıp Pediatri Derg. 05 Mayıs 2016;8(3):1-4.
13. Ndlovu B, Klaasen J, Hughes G, Fisher (nee Rahiman) F. An ethnobotanical survey investigating medicinal plants used by Cape bush doctors to treat dermatophyte infections. Sci Afr. 01 Haziran 2024;24:e02156.
14. Mendonça A, Santos H, Franco-Duarte R, Sampaio P. Fungal infections diagnosis – Past, present and future. Res Microbiol. 2022;173(3):103915.
15. Dursun R, Ad D, Üniversitesi B, Fakültesi T. Superficial and Deep Fungal Infections: Epidemiologic Characteristic in The World and Turkey. Turk Klin Dermatoloji. 11 Eylül 2008;1:3-12.
16. Melikoğlu M. Dermatofitoz Tanılı Hastalarda Dermatofit Etkenlerinin Araştırılması. Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2009.
17. Sahu SR, Bose S, Singh M, Kumari P, Dutta A, Utkalaja BG, vd. Vaccines against candidiasis: Status, challenges and emerging opportunity. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:1002406.
18. Sav H. Deri Hastalıklarında Mikolojik Tetkikler. Dermatoz. 11 Kasım 2018;8(4):1-6.
19. Segal E, Frenkel M. Dermatophyte infections in environmental contexts. Res Microbiol. 01 Eylül 2015;166(7):564-9.
20. Kim SH, Cho SH, Youn SK, Park JS, Choi JT, Bak YS, vd. Epidemiological Characterization of Skin Fungal Infections Between the Years 2006 and 2010 in Korea. Osong Public Health Res Perspect. 01 Aralık 2015;6(6):341-5.
21. Hay R. Superficial fungal infections. Medicine (Baltimore). 01 Kasım 2021;49(11):706-9.

22. Gül Ü. Derinin Yüzeysel Dermatofit Enfeksiyonları. Ank Med J. 25 Eylül 2014;14(3):107-13.
23. Koçak AY, Peksari Y, Karaarslan A. Psoriazisli Olgularda Dermatofit Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. Türkiye Klin Dermatoloji Derg. 2010;20(1):23-7.
24. Hainer BL. Dermatophyte infections. Am Fam Physician. 01 Ocak 2003;67(1):101-8.
25. Arenas R, del Rocío Reyes-Montes M, Duarte-Escalante E, Frías-De-León MG, Martínez-Herrera E. Dermatophytes and Dermatophytosis. Içinde: Mora-Montes HM, Lopes-Bezerra LM, editörler. Current Progress in Medical Mycology. Cham: Springer International Publishing; 2017. s. 381-425.
26. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? BMJ. 12 Ağustos 2000;321(7258):424.
27. Yildiz F. Diyabetli hastalarda yüzeyel mantar enfeksiyon etkeni olarak saptanan dermatofit ve mayaların tiplendirilmesi, mayaların antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi / Typology of yeasts and dermatophyte that are identified as the cause of superficial infection in patients with diabetes, determination of antifungal susceptibility of yeasts. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyolıji Ana Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi; 2010. Erişim adresi: https://openaccess.firat.edu.tr/xmlui/handle/11508/13153
28. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. Clin Microbiol Rev. Nisan 1995;8(2):240-59.
29. Kovitwanichkanont T, Chong AH. Superficial fungal infections. Aust J Gen Pract. Ekim 2019;48(10):706-11.
30. Seçkin HY, Baş Y, Takçı Z, Kalkan G. Tokat Bölgesinde Tinea pedis ve Onikomikoz Prevalansı. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 01 Eylül 2014;6(3):176-84.
31. Andrews MD, Burns M. Common Tinea Infections in Children. Am Fam Physician. 15 Mayıs 2008;77(10):1415-20.
32. Asz-Sigall D, Tosti A, Arenas R. Tinea Unguium: Diagnosis and Treatment in Practice. Mycopathologia. 01 Şubat 2017;182(1):95-100.
33. Gül M, Ciftci I. Onikomikoz ve Tedavi Yaklaşımları. Sağlık Akad Kastamonu SAK. 17 Şubat 2022;7(4):587-612.
34. Nejad SB, Khodaeıanı E, Amırnıa M. Tabriz Sina Hastanesi Dermatoloji Kliniğinde Dermatofitozis Enfeksiyonları. Ege Tıp Derg. 01 Mart 2007;46(1):21-5.
35. Ninomiya J. [Candidiasis]. Med Mycol J. 2011;52(4):275-81.
36. Schwartz IS, Dingle TC. Candida auris. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 06 Ağustos 2019;191(31):E865.
37. Borahan M, Keser G. Ağız Mukozasında Mantar Enfeksiyonları. İçinde: Ağız Diş ve Çene Radyolojisi. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. s. 71-6.
38. Özdemir Ş, Bilen H. Oral Kandidiyazis ve Diğer Fungal Hastalıklar. Türkiye Klin Dermatoloji - Özel Konular. 2015;8(4):35-8.
39. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea versicolor: an updated review. Drugs Context. 14 Kasım 2022;11:2022-9-2.
40. Bonifaz A, Gómez-Daza F, Paredes V, Ponce RM. Tinea versicolor, Tinea nigra, White Piedra, and Black Piedra. Clin Dermatol. 01 Mart 2010;28(2):140-5.

41. Liao YC, Hsieh MI, Chao SC, Wu CJ. Tinea nigra due to Hortaea werneckii in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 01 Haziran 2022;55(3):558-60.
42. Yildiz O. Önemi Artan Bir İnfeksiyon Etkeni: Trichosporon. İnfeksiyon Derg Turk J Infect. 2007;21:133-40.
43. Carrasco-Zuber JE, Navarrete-Dechent C, Bonifaz A, Fich F, Vial-Letelier V, Berroeta-Mauriziano D. Cutaneous Involvement in the Deep Mycoses: A Literature Review. Part I-Subcutaneous Mycoses. Actas Dermosifiliogr. Aralık 2016;107(10):806-15.
44. Yalçın B, Kuştimur S. Gezgin Mikozu Etkenleri ve Olgu Örnekleri. İnfeksiyon Derg Turk J Infect. 2009;23(1):21-8.

Parazitlerin Neden Olduğu Deri Enfeksiyonları

Abdulbaki AKSAKAL[1]

1-Prof. Dr.; Adıyaman Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Temel Bilimler Bölümü Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı abakiaksakal@gmail.com ORCID No: 0000-0002-1622-5111

ÖZET

Deri vücudumuzun en geniş organıdır. Deri, çevresel etkenlere ve patojenlere karşı bariyer oluşturur. Aynı zamanda kendi florasını içeren yararlı bir ekosistem oluşturur. Patojenlere karşı oluşturduğu cevaplarla bağışıklık sisteminin bir parçası olarak görev yapar. Deri enfeksiyonları çevresel etkenlere ve patojenlerin özelliklerine bağlı olarak dünya genelinde sık karşılaşılan enfeksiyonlardandır. Derinin paraziter enfeksiyonları uyuz ve bit enfestasyonları gibi tüm dünyada görülebilirken kutanöz leishmaniazis olguları gibi bir bölgeye endemik de olabilmektedir. Enfeksiyonların çoğu hijyenik şartların yetersiz olduğu, eğitim ve ekonomik düzeyi düşük bölgelerde ve bağışıklık sistemini baskılayıcı hastalıklarla, immünosupresif tedavilerle beraber görülmektedir. Bununla birlikte göçler, savaşlar gibi olaylar veya seyahat imkanlarının artması insanların bazı parazitleri dünyamızın farklı bölgelere taşımasını kolaylaştırmıştır. Sistemik veya lokal uygulanan antiparaziter ilaçlar parazitlerin neden olduğu deri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bölümde parazitlerin neden olduğu deri enfeksiyonları hakkında bilgiler verilecektir.

Anahtar Kelimeler: Deri, Parazit, Bit Enfestasyonları, Kutanoz Leishmaniazis, Kutanoz Larva Migrans, Uyuz, Tanı.

GİRİŞ

Deri, vücudun diğer organları arasında en geniş yüzey alanına sahip ve çevresel patojenlere en çok maruz kalan organımızdır (1). Deri hastalıkları tüm dünyadan insanları etkileyebilir ve yaştan bağımsız olarak toplumda %30-70 oranında görülme prevalansına sahiptir. Bu nedenle de dünya genelinde önemli bir halk sağlığı problemi olmaktadır (2). Bazı, bakteri, virüs, mantar ve parazitler deride enfeksiyonlara neden olmaktadır (1).

Parazitler (eklembacaklılar, helmintler, protozoalar) deri ve deri altı dokuda enfeksiyonlara neden olan patojenlerdendir. Eklembacaklılardan *Sarcoptes scabei* (*S. scabei*)*, Demodex spp, Tunga penetrans* ve miyazis etkeni olan sinek larvaları deriyi yaygın şekilde enfestasyona uğratan parazitlerdir. Bunlar dışında *Leishmania* türü protozoal parazitler de deri hastalıklarına sebep olabilmektedir (1,3). Paraziter deri enfeksiyonları tüm dünyada yüz milyona aşkın kişiyi etkilemektedir ve özellikle ekonomik düzeyleri düşük olan toplumlarda yaygındır (4).

Paraziter enfeksiyonların tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de ihmal edilen hastalıklar arasında gösterilmektedir. Paraziter enfeksiyonların Türkiye'de sık görülmekle birlikte özellikle kliniklerde daha az tanındıklarının dikkati çektiği bildirilmektedir. Özellikle bazı paraziter enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilk seçenek ilaçların Türkiye'de

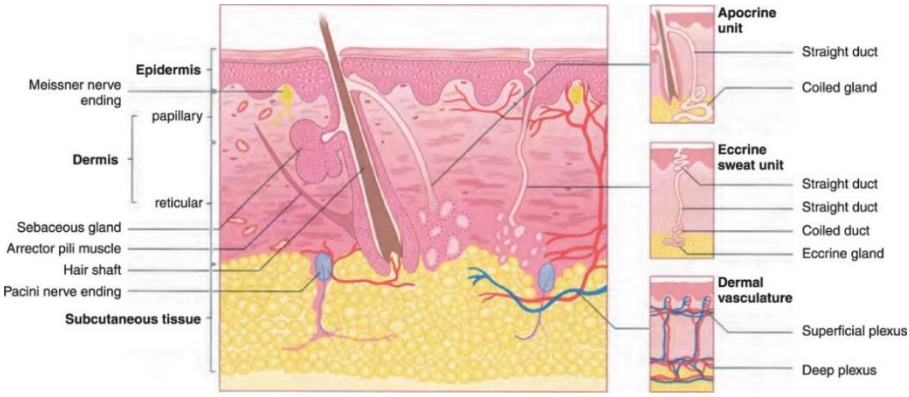
temininin çok zor olması klinisyen hekimlerin tedavi ve hasta takibinde zorluklar yaşamasına neden olabilmektedir (5).

DERİNİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

Deri, vücudumuzun en dış katmanı olarak patojenlere ve çevresel saldırılara karşı fiziksel bir bariyer oluşturmaktadır (6). Kapladığı geniş yüzey alanı ile vücudumuzun en büyük organıdır. Vücudun tüm dış yüzeyini örterek birincil bir koruma sağlar (6,7). Koruyucu özelliğinin yanında vücutta su kaybını azaltıp termoregülasyona katkı sağlayarak homeostazda da görev alır (6). Deri, vücudun hem en büyük organı hem de çevre ile doğrudan temas etmesinden dolayı çevresel faktörlerden en fazla etkilenen organdır. Vücudu ultraviyole (UV) ışınları, toksik ve kimyasal maddeler veya fazla suya maruz kalma gibi zarar veren durumlar ve olaylara karşı korumak derinin ana görevleri arasındadır (2).

Deri, üç ana tabakadan meydana gelir (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**). En üstte bulunan tabaka epidermisdir. Epidermis, derinin en dış tabakasıdır ve su geçirmez bir bariyer oluşturur. Epidermisin altında dermis tabakası bulunur. Kan damarları, ter bezleri, saç kökleri dermis katmanında bulunur. Dermis papiller tabaka (üst tabaka) ve retiküler tabaka (alt tabaka) olmak üzere ikiye ayrılır. En alt katmanda ise bağ ve yağ dokusundan oluşan deri altı dokusu (hipodermis) bulunur (7).

Deri, çok farklı mikroorganizmalara da ev sahipliği yapmasından dolayı bir ekosistem oluşturur. Dış çevre ile bağlantıyı sağlar. Bu yüzden çok çeşitli bakteriler, mantarlar, virüsler ve parazitler (akarlar) deri üzerinde kolonileşebilir. Derinin oluşturduğu ekosistem içinde bu mikroorganizmalar çoğunlukla zararsızdır. Hatta simbiyotik olarak bulunarak daha patojenik mikroorganizmaların zararlı etkilerine karşı koruma sağlamaktadır (8).



Şekil 1: Derinin Anatomik Yapısı (9)

Epidermis

Derinin en dış katmanını epidermis oluşturur. Epidermis, keratinositler ve dentritik hücrelerden meydana gelen çok katmanlı ve skuamöz yapıda epitel bir tabakadır. Epidermis ayrıca melanositler, Langerhans hücreler ve merkel hücreleri gibi çeşitli hücreleri de bünyesinde bulundurur. Epidermis genellikle keratinositlern morfolojisi ve pozisyonlarına göre farklılaşarak dört ayrı katmana ayrılır. Bu katmanlar en içten dışa doğru; bazal hücre tabakası (stratum basale veya stratum germinavatum), skuamöz hücre tabası (stratum spinosum), granüler hücre tabakası (stratum granulosum) ve en üstte kornifiye veya boynuzlaşmış hücre tabakası (stratum korneum) şeklinde yer alır (9). Ayrıca ayak tabanı ve avuç içi gibi kalın deri bölgelerinde epidermis beş katmandan oluşur. Stratum lucidum bu bölgelerde stratum korneum ve stratum granulosumun arasında bulunan ek katmandır (7).

Dermis

Derinin epidermisin altındaki ikinci katmanı olan dermis, epidermise oranla daha az sayıda hücre bulundurmasına rağmen epidermisten daha kalın bir tabaka oluşturur (6).

Dermis, kolajen ve elastifleri içeren bir bağ dokusundan meydana gelir. Kan damarları ve lenfatik damarlar yönünden oldukça zengindir. Ter ve yağ bezleriyle birlikte kıl foliküllerine de ev sahipliği yapar. Mekanik bir destek sağlarken deriye esneklik de katar. Aynı zamanda fibroblastlar ve makrofajlar gibi hücreleri de bünyesinde barındırır. Fibroblastlar, ekstraselüler matriksin yenilenmesinden sorumludur. Makrofajlar ise dermiste bulunan ve antijen sunan bir diğer hücre türüdür. Patojenleri veya yara hasarını algılayıp bağışıklık tepkisini başlatırlar. Ayrıca anti-inflamatuvar mekanizmaları arttırıp doku homeostazına korumak ve yara iyileşmesine katkıda bulunmak gibi ekileri de vardır (6,10).

Deri Altı Yağ Dokusu (Hipodermis)

Derinin en derin tabakasını, yağ ve bağ dokusundan oluşan deri altı yağ dokusu (hipodermis) oluşturur (6). Endokrin bir organ olarak kabul edilmesinin yanında vücuda kaldırma kuvveti sağlar (9).

Deri altı yağ dokusu çevresel etkilere ve darbelere karşı bir bariyer olarak görev yapar. Aynı zamanda bir enerji deposudur. Deri altı yağ dokusunun altında bulunan fasya, kas dokusunu ve deri altı yağ dokusunu birbirinden ayırma görevini üstlenir (11).

PARAZİTLERİN NEDEN OLDUĞU DERİ ENFEKSİYONLARI

Parazitler canlılıklarını devam ettirmek için çeşitli canlıları konak olarak kullanırlar. Çok farklı parazit organizma bulunmasına rağmen belli ortak niteliklere sahiptirler. Bunlar arasında canlı organizmaları kullanmadan üreyememeleri, kendileri beslenmelerini sağlayamayıp konağı

kullanmaları sayılabilir. Virüsler veya bakteriler mikroparazit; protozoonlar, helmintler ve antropodlar da makroparazit olarak adlandırılır (12).

Paraziter enfeksiyonlar daha çok az gelişmiş ülkelerde görülmekte olup ölümlere kadar yol açabilmekte ve ülkeleri özellikle maddi yönden zarara uğratabilmektedir. Kişinin bağışıklık durumu ve parazitin patojenite faktörlerine bağlı olarak enfeksiyonun seyri değişebilir. Semptom göstermeden de ilerleyebilen paraziter enfeksiyonlar, özellikle HIV enfeksiyonu, organ nakilleri ve kanser gibi bağışıklığı baskılayan hastalıklar varlığında enfeksiyonun daha ciddi seyretmesine de yol açmaktadır (13).

Parazitler, hayatta kalmaları için konağa bağımlı olan organizmalardır ve spesifik olarak helmintler, protozoa ve ektoparazitler olmak üzere 3 grupta sınıflandırılabilir. Helmintler, büyük çok hücreli organizmaları oluştururken ektoparazitler, kene veya akarlar gibi eklembacaklıları ifade eder. Protozoalar ise insan vücudunda üreyebilme yetisine sahip tek hücreli canlıları oluşturur. Bazı parazitlerin hastalığa neden olabilmesi için konakçı vücuduna girmesi gereklidir. Parazitlerin bulunduğu yiyeceklerin veya içeceklerin tüketilmesi, eklembacaklılar yoluyla bulaşabilmesi, cinsel ilişki, ciltte açık yaralar veya organ nakli gibi yollar da parazitlerin vücuda girmesinin ve hastalık yapabilmesinin yollarındandır (14).

Parazit enfeksiyonları herhangi bir belirti göstermeden ilerse bile parazitin konağa birçok etkisi olmaktadır. Bunun nedeni parazit organizmanın canlılığını sürdüren bütün fonksiyonlarını konaktan karşılıyor olmasıdır. Parazitin konakta oluşturduğu etkiler arasında; dokular veya organlarda tahribata yol açması, konakçıda oluşturduğu beslenme sorunları, dokulara yerleştiğinden burada daralma veya tıkanmalara yol açması, bağışıklık reaksiyonları oluşturması veya tahriş edici ve toksisite yapıcı etkilerde bulunması sayılabilir (15).

İnsan üzerinde tutundukları yerlere göre parazitler, ektoparazitler veya endoparazitler adları altında iki başlıkta incelenir. Özellikle deriye tutulum gösteren ektoparazitler vücudun dışında hastalık oluşturan etkenlerdir. Bunlar arasında eklembacaklılar, deride veya deri altı dokuda yaptığı enfestasyonlarla en sık karşılaşılan parazitlerdendir. *Sarcoptes scabei (S. scabei), Demodex spp., Tunga penetrans* (*T. penetrans*) ve miyazise neden olan bazı sinek larvaları deri parazit enfeksiyonları içinde karşılaşılan enfestasyonlardır. Aynı zamanda *Leishmania* gibi protozoal parazitlerin oluşturmuş olduğu deri enfeksiyonları da görülmektedir. Bununla birlikte uyuz vakaları ve bit enfestasyonları dünya çapında yaygın görülen paraziter hastalıklardandır (3,16).

1. Uyuz Hastalığı

Uyuz hastalığı (Skabiyes), *Sarcoptes scabiei var. hominis*'in (Şekil 2) etkeni olduğu kaşıntı ile seyreden, dünya çapında geniş bir yayılım gösteren parazit enfestasyonlarından biridir. Aynı zamanda başka bir organizma tarafından oluşturulması sebebiyle bu şekilde tarihe geçen ilk enfestasyon

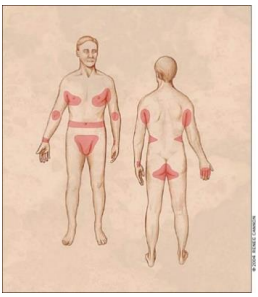
olup Giovan Cosimo Bonomo ile Diacinto Cestoni tarafından keşfedilmiştir (17-19).

Şekil 2: Erişkin bir Sarcoptes scabei (19)

Özellikle az gelişmiş toplumlarda yaygın bir şekilde gözlenen hastalık, kalabalığın olduğu ve temizliğin yetersiz olduğu yurt, cezaevi gibi yerlerde oldukça sık ortaya çıkmaktadır. Göçler gibi hastaların bir yerden başka bir yere hareketi enfestasyonu dünya genelinde gözlenebilen bir hastalık haline getirmiştir (18). Yılda yaklaşık 300 milyon vaka ile dünya çapında %10'luk prevelansa sahiptir. Çocuklarda bu oran %60 olarak görülmektedir. Ayrıca Skabiyes ile birlikte ikincil enfeksiyonların varlığı hastalık seyrini ciddileştirmektedir (20).

Yetişkin dişi parazitler epidermisin yüzeylerine tüneller açarak ilerler ve bu tünellere yumurtalarını bırakır. Bu durum enfestasyonun klinik semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur. Yetişkin bir dişi epidermiste açtığı tünellere günde yaklaşık iki veya üç yumurta bırakabilir ve tüm vücutta toplam 15 kadar yetişkin dişi parazit bulunabilir. Parazitler vücudun dışında 24-36 saate kadar yaşamlarını devam ettirebilirler (20). Özellikle eller ve bilekler en fazla olmak üzere koltukaltı, dirsek kısımları, gluteal kısımlar veya erkek cinsel organında enfestasyonun klinik bulgularına (Şekil 3) rastlanılabilir (21). Enfestasyonun meydana gelmesini takiben 2-5 hafta içinde ilk klinik bulgular gözlenir.

Kızarıklığa neden olan papüller veya veziküller klinikte gözlenen semptomlardandır. Ayrıca karakteristik bir kaşıntı (geceleri artan ve sabahları ise daha tahammül edilebilir düzeylerde bir kaşıntı) hastaların en çok yakındığı belirti olmaktadır (21,22).



Şekil 3: Uyuz belirtilerinin vücutta en yaygın görüldüğü yerler (23)

Uyuz hastalığında bulaşma insanlar arasında direkt etkileşme sonucu veya daha düşük ihtimalle giysi, çarşaflar gibi cansız ortamlardan kaynaklı olabilir. Cinsel yolla bulaş, nadir de olsa insanlar arasında parazitin yayılmasında etkilidir (21,24).

Klinik Bulgular

Klasik Skabiyes: Çoğunlukla geceleri dayanılmaz hale gelen kaşıntı tipik semptomudur. El parmaklarının arası, bilekler, koltukaltları, karın bölgesi, pelvik bölge, göğüs uçları ve üreme organlarının bulunduğu bölge kaşıntının en fazla olduğu bölgelerdir. Temasın olması, enfestasyon bölgelerinde gözlenen kızarık ve ciltten kabarık küçük lezyonların varlığı, enflamasyon durumları ve parazitin cilt yüzeyinde oluşturduğu tünellerin varlığı tanı koymada önemli ölçüde kolaylık sağlar. Çocuk hastalar özellikle enflamasyondan daha çok yakınırken vücutta enfestasyonun olduğu bölgelerin alanı daha büyüktür (18).

Skabiyes Krutosa (Kabuklu Uyuz): İmmün sistemi baskılanmış kişilerde, organ nakli hastalarında, AIDS'li hastalarda, Down Sendromu olan hastalarda veya yeteri kadar enerji alamamaya bağlı gelişen beslenme bozukluğu olan kişilerde sıklıkla kabuklu uyuza rastlanılır (25). Grimsi sarı renkteki hiperkeratotik lezyonların derinin geniş yüzeyine dağılmış şekilde bulunması bu klinik tipteki uyuz hastalığının belirtilerindendir. Ayrıca bulaşıcılığı yüksek olmakla birlikte kaşıntı daha dayanılır seviyelerde ilerler. Kabuklu uyuz hastalığında bine aşkın parazitin etken olduğu görülebilir (18).

Nodüler Uyuz: Uyuz hastalığının çok karşılaşılmayan klinik tipi olmasının yanında uyuz hastalığına bağlı hipersensitivite ile geliştiği belirtilmektedir. Genelde bebekler ve çocuklarda görülür. Koltukaltları, pelvik bölge ve erkeklerde testislerin bulunduğu bölgede tahriş gibi sebeplerden de kaynaklanabilir (18,26).

Bülloz Uyuz: Daha çok eklem bölgelerini etkileyen uyuzun bu klinik tipinde yüksek oranda kaşıntı ve inflamasyonla seyreder, içlerinde sıvı birikmesiyle deriden kabarık büller gözlenir. Geriyatrik kesim ve immün süpressif hastalar özellikle etkilenir (26).

Tanı ve Teşhis

Gözle görülür şekildeki deri bulguları ve anamnez klinikte tanı koymak için önemlidir. Sillion Mürekkep Testi ve Topikal Tetrasiklin Testi parazitin deri üzerinde oluşturduğu tünellerin gözlenmesinde kullanılır. Aynı zamanda Epidermal Tıraş Biyopsisi ve deriden alınan kazıntıların incelenmesiyle parazite veya yumurtalarına rastlanılabilir. Uluslararası Uyuz Kontrol Birliği (IACS) 2020 yılında yayınladığı bildiride uyuz hastalığında bazı testlere, hastanın öyküsüne veya deri bulgularına bakılarak tanıları üç sınıfta toplamıştır. Bu bildiriye göre uyuzun kesin olarak tanısı için akarın veya akar yumurtalarının direkt olarak görünmesi esastır. Bu şekilde uyuz tanısı kesin tanı (Grup A) olarak sınıflandırılır. Diğer tip uyuz tanılarında, klinik uyuzda

(Grup B) ve şüpheli uyuzda (Grup C) deri bulguları veya hastalık öyküsüne bakılarak tanı konulmaktadır (26).

Tedavi

Uyuzda tedavi süreci boyunca hastalığın yayılmasını da önlemek amacıyla temaslı kişilerin de aynı şekilde tedavi süreci içerisinde olması gerekmektedir (25). Tedavinin başarılı olabilmesinde hastaya bağlı özelliklerin iyi değerlendirilmesi esastır. Aynı zamanda tedaviyi maddi açıdan değerlendirmek, herhangi bir direnç gelişiminin söz konusu olup olmadığının bilinmesi ilaçların belirlenmesinde önemli ölçüde rol oynar. Bu açıdan özellikle hasta uyumu tedavinin başarı oranını değiştiren faktörlerdendir. Hastalıklı bireyle temasta bulunan kişilerin de aynı şekilde tedavi edilmesi veya bulaşın söz konusu olduğu nesnelerin yıkanması veya dezenfekte edilmesi hastalığın yeniden nüks etmemesi açısından önemlidir. Öncelik olarak antiskabsidal ilaçlar (Tablo 1) kullanılırken belirtileri iyileştirmek için farklı ilaçlar tedavide yer alabilir (5,18).

Tablo 1: Uyuz Tedavisinde Kullanılan Ajanlar (27)

Permetrin (%5) krem	Tüm vücuda iki hafta boyunca haftada bir gece uygulanır. 8 saat bekletilir. 7 gün sonra tekrar uygulanmalıdır. Tekrar uygulama yumurtadan yeni çıkmış akarların temizlenmesinde gereklidir. Gebelikte ve laktasyon dönemindeki hastalarda veya çocuklarda kullanılabilir.
Benzil Benzoat (%10-25) losyon	Genelde geceleri olmak üzere iki gün boyunca günde bir kez uygulanır ve bir hafta sonra tekrar edilir. Tahriş gibi yan etkilerinden dolayı bebekler ve çocuklar için seyreltilerek kullanılır. İki yaş altındaki çocuklarda kullanılması önerilmez. Hamilelikte ise Kategori C olarak tanımlanır.
İvermektin	Oral olarak alınır. 14. günden sonra tedavi tekrarlanır. İki hafta arayla iki doz şeklinde standart tedavi uygulanır. Hamilelerde veya küçük çocuklarda (15 kg'dan az) kullanılması önerilmez.
Malathion %0.5'lik losyon	Uyuz tedavisinde başarılı olduğuna dair kanıt bulunmasa da alternatif bazı durumlarda kullanılabilir. Hamilelerde etkinliği bilinmediğinden kullanılması önerilmez.
Kükürt %6-33 krem	Kükürt topikal olarak üç gün boyunca üst üste uygulanır. Hamile kadınlarda ve çocuklarda kullanımı uygundur. Güvenli olmasının yanında tahrişe neden olduğundan dolayı ve kötü kokusu yüzünden tercih edilmezken FDA tarafından onaylı bir ajan da değildir.
Lindan	Sistemik emiliminin fazla olması ve merkezi sinir sistemine etkilerinden dolayı nörotoksik yan etkiler oluşturduğundan artık önerilmemektedir.

Topikal olarak uygulanacak ajanlar uygulanmadan önce özellikle derinin kuru olması önerilir. İlaç gece uygulanır ve vücutta 8-12 saat kadar bekletilmesi gereklidir. Enfestasyonun olduğu bütün deri yüzeyine uygulama yapılır. Yedi veya 14 gün sonra ikinci aşamada tedavi tekrarlanır.

Tedavi bittikten sonra eğer 7 gün boyunca belirti veya kaşıntı gözlenmezse tedavi başarılı olarak nitelendirilir. Bununla birlikte kaşıntının 2-4 hafta devam etmesi normal karşılanır. Ayrıca bu tip kaşıntıyı önlemede antihistaminikler, güçlü olmayan deriye uygulanabilen kortikostreoidler, deriyi yumuşatmaya yarayan çözeltiler kullanılabilir (5,17).

Yeni Tedavi Yaklaşımları: Uzun yarı ömrü ve lipofilik olması nedeniyle moksidektin ivermektine alternatif olarak düşünülmektedir. Lipofilik olması ciltte birikimini artırırken yarı ömrünün 20 gün olması ikinci doz gereksinimini de ortadan kaldırmaktadır. Kitin sentezini inhibe eden fluazuron yumurta içerisinde yeni larvaların gelişimini engelleyerek uyuz tedavisinde kullanıma aday ilaçlardandır ancak erişkin akarlara karşı etkisizdir (5).

Korunma Amaçlı Alınacak Önlemler

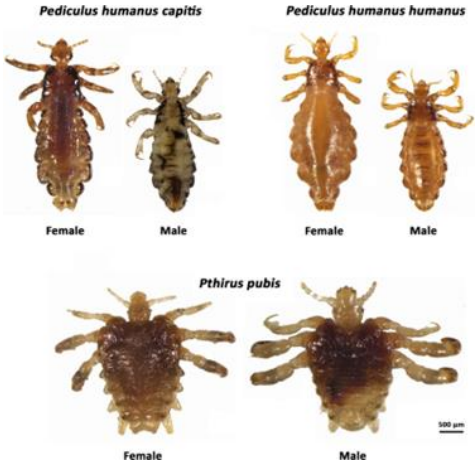
Uyuz hastalığının bulaşmasına veya tekrardan enfestasyona neden olmaması için öncelikle alınacak önlemlerin başında temaslı kişilerin de tedavi edilmesi yer alır. Bununla birlikte kontamine olmuş nesnelerin de temizlenmesi korunma amaçlı alınacak tedbirlerdendir. Bu kapsamda tedavi başlamadan önce üç günlük sürede kullanılmış çarşaf ve giysiler 50°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda makinede yıkanmalıdır (27).

Uyuz hastalığını önlemede kullanılabilecek aşı henüz geliştirilememiş ve bu amaçla bir tedavi şeması bulunmamaktadır. Bu nedenle uyu hastalığının önlenmesinde alınabilecek birincil tedbir hijyenin sağlanmasıdır (18).

2. Pedikülozis (Bit enfestasyonu)

Pedikülozis, 10,000 yıldan uzun bir süredir bilinmekle ve en eski insan paraziti olarak sayılmaktadır. Okul çağındaki çocuklar arasında özellikle yaygın olan baş biti toplamda %19 gibi bir sıklığa sahiptir. Ayrıca yetişkinler arasında da %2 kasık biti sıklığıyla dünya çapında bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır (28). Bitler, kan emici zorunlu bir ektoparazit olarak enfestasyona neden olurken özellikle okul çağındaki çocukları etkilemektedir. Ciddi seyreden bir enfestasyon oluşturmasa da sosyal problemlere yol açabilir ve iş veya okulun aksamasına neden olabilmektedir (29,30).

İnsanlarda enfestasyona neden olan parazitin vücutta tutulum gösterdiği bölgeye göre üç türü bulunmaktadır (Şekil 4); *Pediculus humanus capitis* (baş biti), *Pediculus humanus corporis* (vücut biti), *Phthirus pubis* (*P. pubis*) (kasık biti). *Pedikülozis capitis* özellikle 5-13 yaş arasındaki çocukları etkileyen en yaygın görülen bit enfestasyonudur. Her üç türün neden olduğu enfestasyon için ana semptom kaşıntıdır. Kaşıntı, parazitin tükürük sıvısına karşı vücudun oluşturduğu alerjik bir tepki sonucu meydana gelir ve genellike parazitin vücuda yerleşmesinden itibaren kaşıntının meydan gelmesi yaklaşık 2 hafta sürer (23,29,30).



Şekil 4: İnsanda Pedkülozis Enfestasyonlarına Neden Olan Parazit (27)

Yaygın bilinen bir durumun aksine bit enfestasyonlarında parazitin zıplayarak veya uçarak enfestayonu bulaştırması mümkün değildir. Esas olarak bulaşma neden direkt temastır veya kontamine olmuş nesnelerin (tarak, giysi gibi) ortak kullanılması enfestasyonun kişiler arasında aktarımına neden olabilmektedir. Genellikle temiz olmayan ortamlar bulaşın olduğu yerlerdir. Kasık kıllarında tutulum gösteren kasık bitinde ise cinsel birliktelik yoluyla bulaşın meydana geldiği görülür (29).

Pedikülozis Klinik Tipleri

a) Pedikülozis Capitis (Baş Biti): Pediculus humanus capitis'in etken olduğu, saç derisini etkileyerek kaşıntı ile seyreden genellikle kış mevsiminde artmasının yanında tüm dünyada etkili olan bit enfestasyonudur. Kalabalık ortamlar özellikle bulaşın olduğu ana yerlerdir ve az gelişmiş ülkeler ve toplumlarda daha sık rastlanılır. Sosyal bir problem olmasından dolayı genellikle kişilerin ve ülkelerin ekonomik ve eğitim düzeyleri de prevelansı etkileyen faktörlerdendir (31,32).

Temel belirti kaşıntıdır ve genelde oksipital ve temporal bölgeleri etkiler. Kaşıntı ile beraber eritematöz papüller gözlenir ve kaşıma sonucu deride kabartılar veya yaralar meydana gelebilir. Bununla birlikte impetigo, fronculosis gibi bakteriyel sekonder enfeksiyonların görülmesi de mümkündür. Ayrıca Türkiye'de karşılaşılan bir durum olmamasına rağmen *Rickettsia prowazekii*'nin neden olduğu Epidemik tifüs hastalığının, *Rickettsia quintana*'nın neden olduğu Siper hummasının (beş gün humması) ve *Borrelia recurentis*'in neden olduğu Tekrarlayan ateş hummasının bulaşmasında bit enfestasyolarının rolü büyüktür (14,31).

Bulaş için genelde doğrudan temas gerekir. Saçların kısaltılması veya sıkıca bağlanması bulaşmayı aza indirebilir. Parazitler vücudun dışında uzun süre yaşayamazlar, ancak giysilerden veya tarak gibi nesnelerden bulaşma

söz konusu olabilir. Bu nedenle kontamine olduğu düşünülen nesneler de tedavi kapsamında 50°C'yi aşkın sıcaklıklarda temizlenmesi önerilir (33).

Tanı ve Tedavi: Tanı koymak için parazitin kendisinin veya ürünlerinin gözlenmesi esastır. Tedavi yapılırken ise %1'lik permetrin şampuan, saça uygulanır ve 10 dakika kadar saçta bırakılır, ardından temizlenir. Uygulamanın 7-14 gün içinde tekrar edilmesi önerilir. Tedaviye bulaşın olabileceği düşünülen bireylerin veya aile üyelerinin de alınması enfestasyonun yayılmasının önlenmesi için gereklidir. Bazı olgularda permetrine direnç gelişimi söz konusu olabilir. Bu durum tedaviyi olumsuz etkileyebilir. Bir diğer uygulama ise ıslanmış saçın dişlerinin aralığı dar olan bir tarakla taranarak parazitlerden arındırılmasıdır. Ancak bu uygulama tamamen etkili değildir. Tedavinin ardından tekrardan enfestasyona yakalanmamak için bazı önemler alınmalıdır. Bunlar arasında kontamine nesnelerin yüksek sıcaklıklarda temizlenmesi sayılabilir **(**33**)**.

b) Pedikülozis Korporis (Vücut Biti): Pediculus humanus corporis'in etkeninin neden olduğu giysi dikişlerine yerleşmiş parazitlerin vücutta gezinerek ve kan emerek oluşturduğu enfestasyon tipidir. Kötü hijyen şartları, kalabalık ortamlar, temiz kıyafet yetersizliği enfestasyon riskini artırır. Kaşıntı ana semptomudur ve diğer bit türlerinde olduğu gibi parazitin ısırığına karşı oluşturulan alerjik bir reaksiyonun sonucudur (34).

Pedikülozis korporis ikincil bakteriyel enfeksiyonların (Hendek ateşi, Bubonik veba, Tifüs vd.) bulaşmasında ve yayılmasında taşıyıcı görevi görmektedir (29,34).

Pedikülozis korporis enfestasyonu kaşıntı ile seyretmesinin yanında genelde kalçaya ve gövdeye yerleşimli küçük lezyonlar ve merkezi hemorajik bir delik ile karakterize papüller gözlenen belirtilerdendir. Enfestasyonun kronikleşmesi sonucu "Serseri derisi-Vagabond cilt-Cuti vagabond" olarak adlandırılan ve gövdede bulunan likenfiye ve pigmentasyonu artmış plaklar gözlenir (29).

Tanı ve Tedavi: Vücut ve saç bitlerinin birbirinden ayrımı oldukça zordur ve alanında bilgili ve deneyimli kişilerin yardımıyla ayrım yapılabilir. Giysilerde veya vücudun üzerinde parazitin ve ürünlerinin gözlenmesi tanı koymak için yeterlidir. Tedavisinde ise ilaç kullanımı genellikle gerekmez. Sıcak duş almak ve giysilerin aynı şekilde yıkanması gibi hijyenik tedbirler çoğunlukla enfestasyonun temizlenmesinde yeterlidir. Kaşıntıyı iyileştirmek için topikal kortikosteroidler veya antihistaminikler tedavide yardımcı olmaktadır. Vücut bitleriyle birlikte gelişen ikincil bakteriyel enfeksiyonların ise uygun antibiyotiklerle tedavisi sürdürülür. Eğer vücut biti enfestasyonu uyuz ile beraber seyrediyorsa veya vücut biti, kasık biti, baş biti beraber enfestasyonlara neden olmuşsa pedikülist ilaç kullanımı gerekmektedir. Kullanılabilecek ilaçlar arasında permetrin krem, %5'lik benzil alkol losyonu, %0.5 ivermektin losyon, %0.9 spinosad topikal süspansiyon ve %1 lindan şampuan bulunur. Tüm vücuda sürülüp 8-10 saat boyunca bekletilmesi önerilen tedavi şeklidir (29,34).

*c) Pedikülozis Pubis (Pubik Biti, Kasık Biti): P. Pubis'*in neden olduğu çoğunlukla kasık kıllarını, nadiren kirpikleri veya vücut kıllarını etkileyen bit enfestasyonudur. *P. pubis* bit türünün kafası diğer türlere göre daha sivridir ve kıllara tutulumunu kolaylaştırmak için tırnakları bulunur. Genelde birden fazla seksüel birlikteliği olan, hijyenik şartarın yetersiz olduğu toplu alanlarda yaşayan bireylerde yaygındır. Enfestasyonun ana belirtisi kaşıntıdır. Kaşıntıyla beraber piyodermi gelişimi de mümkün olabilmektedir. Genellikle yetişkinlerde rastlanılan pubik biti cinsel temasla bulaşın olduğu enfestasyon çeşididir. Bu nedenle enfestasyonu olan hastalarda Sifilis, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, Hepatit B (HBV) ve HIV gibi cinsel yolla bulaşın söz konusu olduğu enfeksiyonlardan da şüphelenilmektedir (29,35).

Tanı ve Tedavi: Tanı için kaşıntının olduğu bölgede parazit veya parazit ürünlerinin görülmesi veya mikroskopta gözlenmesiyle kesin olarak konulabilir. Anamnezin doğru değerlendirilmesi de tanın doğrulanması için önemlidir. Tanı konulmasından sonra partnerlerin birlikte tedavi görmesi gerekmektedir. Tedavide kullanılan bazı ilaçlar Tablo 2'te verilmiştir (5,35).

Tablo 2: Pubik Biti Tedavisinde Kullanılan İlaçlar (5,35)

%1 Permetrin losyon veya krem	Piretrin losyon gibi uygulanır. Tedavi şekli benzerdir.
%1 Piretrin losyon ve %10 piperonil butoksit şampuan	Kaşıntının gözlendiği bölgeye uygulanır ve 10 dakika sonra durulanır. Eğer parazite veya ürünlerine rastlanılırsa tedavi bir hafta sonra tekrarlanır.
%1 Lindan losyon veya krem	Enfestasyonun bulunduğu bölgeye uygulanmasını takiben 8 saat bekleme süresi vardır, ardından temizlenir. Alternatif olarak %1 lindan şampuan 4 dakika kadar uygulanır daha sonra temizlenir. Hamilelerde ve laktasyon döneminde kullanılması önerilmez.
İvermektin (%0,5 losyon)	Kuru saç ve saçlı deriye uygulanır, ilaç 10 dakika sonra yıkanır.
Benzil alkol (%5 losyon)	Kuru saça uygulanır, ilaç 10 dakika sonra saç durulanır.

Baş bitlenmesinin tedavisinde kimyasal pedikülositler temel ajanlarıdır. Bununla birlikte bu ajanlara karşı direnç gelişimi engellemek için bunların dönüşümlü olarak kullanılması önerilmektedir. Pedikülosit ajanlar, saçlara ve tüm saçlı deriye uygulanmalıdır. Piretroidler (piretrin ve permetrin), bu ajanlara direncin olmadığı bölgelerde tedavide ilk tercih edilecek ajanlardır. Permetrin, pedikülozisin tedavisinde birçok rehberde ilk tercih tedavi olarak önerilir (5).

Bu ajanların gözde kullanılması kesinlikle önerilmez. Kirpiklerin tutulumu söz konusu olduğunda oftalmik özellikteki ilacın göz kapağının

kenarlarına günde iki defa ve 10 gün boyunca kullanılması tercih edilebilir. Enfestasyona yeniden yaklanmamak için hijyen şartlarının sağlanması önemlidir. Kontamine olmuş olabileceği düşünülen kıyafet veya örtülerin uygun sıcaklıklarda temizlenmesi alınabilecek önlemlerdendir (35).

3. Kutanöz Leishmaniazis

Leishmania türü parazitleri taşıyan *Phlebotomus*, *Lutzomyia*, Tatarcık ve Yakarca gibi dişi kum sineklerinin insanlara kan emme yoluyla paraziti aktarması ile oluşan enfestasyona Leishmaniazis adı verilir. Deriyi tutan kutanöz leihmaniazis (KL) ve iç organlara tutulum gösterebilen visseral leishmaniazis şeklinde klinikte iki formu bulunur. DSÖ'nün yayınladığı raporlara göre dünya genelini etkileyen leishmaniazis hastalığında, 80 ülkede 20 milyona aşkın enfestasyona sahip kişi bulunmakta ve yılda 400 bin insanı etkileyen bir hastalık olarak raporlarda yer almaktadır (36-38).

Kutanöz leishmaniazis, ülkemizde özellikle Şanlıurfa olmak üzere Güneydoğu bölgesinde endemik olmakla beraber şark çıbanı olarak adlandırılan ve *Leishmania tropica* (*L. tropica*) paraziti tarafından oluşturulan bir tür cilt rahatsızlığıdır (39). Dünya genelinde en çok Akdeniz ülkeleriyle birlikte Ortadoğu ülkeleri, Orta Asya, Hindistan, Pakistan ve Güneybatı Afrika'da oldukça yaygın ve etkeni olarak *L. tropica*, *Leishmania major ve Leishmania aethiopica* görülürken, ABD'de tespit edilen olgularda ise *Leishmania mexicana*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania peruviana* ve *Leishmania panamensis* etkenlerinin hastalıkta rol oynadığı bildirilmiştir (36,37).

Leishmania türü parazitler insanlarda amastigot, taşıyıcı *Phlebotomus*'larda promastigot olarak iki ayrı yaşam evresinde bulunurlar. Taşıyıcı *Phlebotomus* cinsindeki diş kum sinekleri enfekte olmuş omurgalı canlılardan kan emerken amastigot evresindeki parazitlerin bulunduğu makrofajları da bünyesine alır. Alınan parazitin bir bölümü kum sineği tarafından sindirime uğratılırken kalanlar bölünüp üreyerek promastigotlara dönüşür. Kum sineğinin bünyesinde promastigot olarak bulunan Leishmania türü parazit başka bir omurgalı canlıya yine kan emme sırasında aktarılır. Aktarılmasından sonra omurgalı canlının makrofajlarında tekrar amastigot şekline dönüşür ve makrofajların ölümüne yol açar. KL olgularında enfestasyon yayılım göstermez. Sineğin ısırdığı bölgede kaşıntı ile beraber eritamatöz küçük papüller gözlenirken ilerleyen evreler cilt üzerinde ince bir kabuğun oluşmasıyla kendini gösterir. Kabuk altında ağrının hissedilmediği bir yara mevcuttur ve hemen hemen 1 yıl gibi bir sürede beraberinde iz kalmasıyla iyileşme gözlenir. Şark çıbanında oluşan kabuğun altında "Hulusi Behçet Çivi Belirtisi" olarak bilinen tanı koydurmaya yarayan tipik sivri kabartılar bulunur. Hastalığın geçmesinden itibaren birey parazite karşı bağışıklık kazanmaktadır (39).

Tanı ve Tedavi: Tanıda öncelikle epidemiyolojik bilgiler dikkate alınır. Bunlar arasında hastanın bulunduğu endemik bölge veya yolculuk gibi bir

öyküsünün olup olmadığı değerlendirilir. Klinik inceleme ve laboratuvar bulguları tanı koyulmasında önemlidir (38).

Kesin tanı yapılabilmesi için enfestasyonun olduğu bölgeden alınan örneklerin parazit amastigotlarını içermesi gereklidir. Alınan örnek NNN (Novy-MacNeal-Nicole) besiyerinde kültürü yapıldıktan sonra mikroskopta incelenebilir veya metanolle fiksasyon işlemini takiben giemsa ile boyama yapılabilir. Bunlarda alınan sonuçlarda parazite rastlanılamazsa serolojik tanı yöntemlerinden faydalanılır. En yaygın yararlanılan serolojik testler IFA ve ELISA'dır (36,38). Bunlarla birlikte aile bireylerinde enfestasyonun bulunması tanı için kriterlerden biridir. Çalışmalar Leishmaniazis olgularının %63'ünde aile bireylerinin de enfestasyonunu gözlemlemiştir (39).

Genellikle, herhangi bir tedavi seçeneğine gerek duyulmaksızın kendi kendine iyileşme söz konusudur. Çoğunlukla iyileşme süresini kısaltmak veya yara izi kalmamasını sağlamak amacıyla çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Enfestasyonun ciddi seyirli olması ve yayılım göstermesi, 6 ayı aşkın bir süre boyunca iyileşme gözlenememesi, lezyonların ekstremite yüzeylerinde lokalize olması ve büyük veya sayıca çok lezyonun bulunması durumlarında DSÖ raporlarına istinaden beş değerlikli antimon bileşiklerle (meglumine antimoniate) tedavi gerekmektedir. Lezyonun içerisine yapılan enjeksiyon ile ikişer gün aralıklarla iyileşme gözlenene kadar tedavi yapılır. İyileşmenin gözlenememesi durumunda aynı ajanlarla sistemik şekilde tedavi edilebilir. Diğer tedavi yöntemleri arasında nadiren de olsa kriyoterapi, topikal paromomycin, lokal ısı verilmesi, lezyonun cerrahi operasyonlarla alınması, küretaj ve karbondioksit lazer bulunur (5,36,39).

4. Demodikozis

Demodikozis, Demodex cinsindeki akarlar tarafından oluşturulan pilosebase ünitesinin ektoparazitik deri hastalığıdır (40). İnsan deri florasının doğal bir üyesi olan *Demodex folliculorum* ve *Demodex brevis* isimli ektoparazitlerin sayılarının artması veya kişinin bağışıklık sisteminin bozulması ile patojen hale geçmesi sonucu çeşitli klinik şekillerde kaşımıza çıkan enfestasyona demodikozis adı verilir (41,42). *Demodex spp.* pilosabase kanalda yaşamını sürdürürken kirpik köklerinde, nazolabial bölgede, yüzün farklı bölümlerinde, genital bölge çevresinde klinik bulgular gözlenebilir. Ergenlikle beraber yağ bezlerindeki artış *Demodex spp.* de artmasına yol açmakta ve hastalık riskini de yükseltmektedir. Enfestasyonun yenidoğan dışında her yaşta görüldüğü ancak sıklığının yaşlanmayla arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca yüz temizliği, beslenme, bireylerin bağışıklık düzeyleri demodikozis prevelansını değiştiren faktörlerdendir (42-44). Demodikozis rozesa gibi hastalıkları tetikleyebilirken pitriasis folliculorum, perioral dermatit, uyuza benzeyen döküntüler ve yüz bölgesinde hiperpigmentasyon gibi klinik şekillerde görülebilmektedir (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**). Keratoz ve akne gibi hastalıkların oluşmasında önemli rol üstlenmektedir. Ayrıca gözün çevresi ve kirpikleri etkilemesinden

dolayı blefarit, blefarokonjonktivit gibi gözü etkileyen klinik bulgular oluşturabilir (42,44).

Demodikozis insanlar arasında direkt temas yoluyla bulaşabilen bir enfestasyondur. Özellikle yüz bölgesindeki kıl foliküllerini ve yağ bezlerini etkileyen demodikozisin gelişimi ve patolojik özellikleri tam olarak bilinmemektedir. Çok farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir. Akne vulgaris, dermatit, rozasea gibi birçok dermatolojik hastalıkla karıştırılabilir (43-45).

Tanı ve Tedavi: Demodikozis tanısında mikroskop altında *Demodex spp.* parazitin veya parazit ürünlerinin gözlenmesi gerekmektedir. Mikroskopik inceleme için yüz bölgesinin yağ bezlerinin sık bulunduğu kısımlarından örnek alınır. Eğer blefarit enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa kirpikten penset ile uygulanan epilasyon sayesinde alınan örneklerin immersiyon yağı damlatılarak mikroskopta incelenmesi gerekir. Ayrıca, selofan bant, deri kazıntısı, punch biyopsisi, standart yüzeyel deri biyopsisi (SYDB), PCR ile etkenlerin DNA'sının belirlenmei gibi yöntemlerle tanı yapılabilmektedir (40,42,44,46).

5. Şeyletiella Dermatiti (Şeyletielloz)

Şeyletielloz, asıl konağı kedi, köpek veya tavşan gibi evcil hayvanlar olmasına rağmen tesadüfi olarak insanlara bulaşan *Cheyletiella blakei*, *Cheyletiella yasguri*, *Cheyletiella parasitovorax* etkenlerinin insan derisinde kaşıntı ve döküntü ile oluşturduğu bir deri hastalığıdır. Klinikte tanı koyması zordur. Sıklıkla böcek ısırmaları, papüler üritiker gibi dermatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Özellikle bahar aylarında evcil kedilere doğrudan temasın ardından bir veya iki gün içinde şiddetli kaşıntı ve eritematöz, ödem içeren papüller tipik görüntüsünü oluşturur. Bu nedenle tanıda özellikle kişinin evcil hayvan sahibi olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir ve bu şekilde şeyletiella dermatitinden şüphe edilir. Parazit insan derisinde uzun süre kalamaz, keratin tabakasına yerleşebilir ve burada canlılığını devam ettirmek için beslenmesini sürdürebilir ancak bir şekilde yeniden kedi, köpek veya tavşanlar olan asıl konağına dönmesi gerekir. Parazitin insanda gösterdiği bu tutum "ısır ve kaç" hareketi olarak tanımlanır. Prevelansı tam olarak bilinmese de parazitin bulunduğu evcil hayvanlarda sahiplerine bulaşma ihtimali %20'dir (47).

Tanı ve Tedavi: Eğer hastada şeyletiella dermatitinden şüphe ediliyorsa kesin tanı için evcil hayvandan alınan örneğin mikroskopta incelenmesi ve parazit veya ürünlerinin gözlenmesi gerekmektedir. Parazit evcil hayvan üzerinde kepeklenme gibi bir görünüm de oluşturabilir. Genellikle etkenin ortadan kaldırılmasıyla beraber kendi kendine iyileşme gözlenir. Bu nedenle farmakolojik bir tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Ancak evcil hayvandan bulaşan parazitin tekrar bulaşmasını önlemek için evcil hayvanın tedavi edilmesi gerekir. Bu amaçla permetrin ve malation gibi ajanlar evcil hayvanda etkenin ortadan kaldırılmasında yarar sağlar (47).

6. Kutanöz Larva Migrans

En yaygın etkeni *Ancylostoma braziliensis* olan, köpek ve kedi kancalı kurt larvalarının insan derisinde stratum corneum ve stratum basale arasındaki tünellerde hareket etmesiyle oluşa kaşıntılı helmintik enfestasyona Kutanöz larva migrans (KLM) denir. Özellikle tropikal veya tropikal altı bölgelerde görülmesine rağmen seyahat öyküsü, paraziti tüm dünyada görülebilen bir etken haline getirmiştir. Larvalar, insanlara genellikle paraziti içeren toprakla temastan bulaşır ve ayaklar enfestasyonun görüldüğü en aygın görüldüğü bölgedir. Sınırlı sayıda diğer bölgelere tutulum göstermiş olgulara rastlanmıştır. Epidermise tutunan parazit, dermise geçiş gösteremediği için burada ilerleme gösterir. Tutulumun ardından 10 veya 15 gün içinde yoğun kaşıntı enfestasyonun ana semptomudur. Kaşıntının olduğu bölgede kızarıklıkla beraber deriden kabarık duran serpiginöz oluşumlar gözlenir. Bu oluşumlar. KLM enfestasyonunda karakteristiktir (48-50). Türkiye'de yaygın olmayan bir paraziter enfestasyon olmakla beraber seyrek görülen olgularda tropikal bölgelere seyahat enfestasyonun sebebini oluşturmaktadır (49).

Tanı ve Tedavi: KLM enfestasyonlarında görülen deriden kabarık serpiginöz lezyonlar ve şiddetli kaşıntı tanın konulmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca tropikal bölgelere seyahat öyküsü tanıda önemli rol oynar (49).

Parazitin epidermiste ilerleyişi sınırlı bir süreçtir. Gelişimini bu şekilde tamamlayamaz ve klinikte semptomlarn kendi kendini sınırladığı görülür. Tedavisinde oral albendezol ve ivermektin formülasyonları yararlı olabilmektedir. Sistemik kullanılan ajanlar hamilelik ve laktasyon döneminde önerilmemekte bunların yerine topikal kortikosteroidler ve antibiyotiklerden yararlanılmaktadır. Paraziti ortadan kaldırmak yerine semptomları iyileştirmeye yarayan tedavi seçenekleri tercih edilmektedir (48).

7. Kene Enfestasyonu

Keneler, genellikle tropikal ve tropikal altı bölgelerde yaşayan kan emme yoluyla beslenmelerini sağlayan zorunlu ektoparazitlerdir. Dünya genelinde insanlar arasında taşıyıcı olarak yaydıkları hastalıklarla önemli sağlık problemleri oluşturmaktadır. Tanımlanan 900'ü aşkın kene türü içerisinde %10'luk bir bölümü hastalıkları taşıyıcı özellik göstermektedir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada, 47 tür kenenin ülkemiz coğrafyasında yerleşim gösterdiği ve bunlarda 39'u *Ixodidae* ve kalan 8 türü ise *Argasidae* ailesine mensup olduğu bildirilmiştir (51).

Ixodidae ailesindeki keneler, sert kene veya mera kenesi olarak adlandırılmaktadır. Erkeklerinde, conscutum denilen ve tüm vücutlarını örten kitin yapısı bulunur. Dişi kenelerde ise bu yapı sadece ön bölgesinde yer alır ve scutum olarak isimlendirilir. Bu nedenle dişiler erkeklere oranlar daha çok kan emebilirler. Keneler, kan emme sırasında önemli rolü olan spesifik bir ağız yapısına sahiptir. Bu amaçla ağızlarında ikişer chelicer ve

palp, bir tane de hipostom yer alır. İnsan vücudunda çoğunlukla kulağın yumuşak kısımları, karın, boynun altı veya anüs çevresi ile pelvik bölgede tutulum gösterirler ve kan emmeleri sırasında birçok hastalığı (Tablo 3) konağa aktarabilirler (52).

Tablo 3: İnsanlarda Kene Kaynaklı Hastalıklar (52).

Viral	Bakteriyel	Riketsiyal	Protozoal
Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)	Lyme Hastalığı	Human Granulocytic Anaplasmosis (HGA)	Babesiosis
Ensefalitis virüsü (TBE)	Tularemi	Human Monocytic Ehrlichiosis (HME)	
Powassan ensefalitis		Kayalık Dağları Benekli Ateşi	
Kyasanur orman hastalığı			
Colorado kene ateşi			

8. Onkoserkiyazis

Onkoserka vulvus isimli nametodun oluşturduğu deride kaşıntı ile beraber likenifiye lezyonlar ve gözde oluşan semptomlarla karakterize enfestasyona onkoserkiyazis adı verilmektedir. Deri bulguları onkoserkomalar olarak isimlendirilir. Tüm vücutta özellikle ekstremiteler üzerinde gözlenebilir. Göz kapağında oluşan semptomlar ise körlüğe kadar değişen etkilere neden olabilir. ABD, Afrika ve Arabistan'da gözlenen enfestasyon belli bir bölgeye endemiktir. Karasinekler yoluyla bulaş gerçekleşmektedir. Deride oluşturduğu semptomlarla diğer dermatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Bu nedenle kesin tanının koyulabilmesi için deride yapılan biyopsilerde veya direkt incelemelerde parazit larvalarının görülmesi gerekmektedir. Yoğun kaşıntıyla birlikte akut veya kronik seyirli dermatit, vitiligoya benzeyen şekilde pigmentasyonda azalma ve atrofi görülen deri semptomlarıdır. Gözde çeşitli belirtilerle birlikte körlük de görülebilir. Tedavisinde ivermektin DSÖ tarafından önerilen ajandır (53).

9. Miyazis

Diptera takımındaki sinek larvalarının vücuda girerek çeşitli bölgelerde lezyonlara neden olması miyazis olarak adlandırılır. Hijyenik şartların yetersiz olduğu ortamlar hastalığa zemin hazırlarken özellikle tropikal ve tropikal altı bölgelerde ve kırsal alanda sık sık karşılaşılabilen bir hastalıktır. Semptomlar larvanın türü ve vücutta hastalık yaptığı bölgeye göre farklılık gösterebilir. Etken olan *Diptera* takımındaki sinek larvaları çok sayıda türe ev sahipliği yaparken bu türler arasında *Sarcophagidae*, *Calliphoridae* ve *Oestridae* ailelerinin üyeleri insanlarda en sık karşılaşılan patojen parazitlerdir. Bu parazitler vücutta yerleştikleri bölgeye göre kutanöz miyazis, vücut boşluklarına yerleşimli miyazis ve oküler yerleşimli miyazis olarak üç grupta incelenebilir. Ekonimik düzeylerin düşük olduğu toplumlar ve temizliğin yetersiz olduğu durumlar hastalığın sıklıkla görüldüğü

yerlerdir. Aynı zamanda diyabet ve damar hastalıkları miyazis riskini arttırabilir (54,55).

Tanı ve Tedavi: Tanı enfestasyon bölgelerinde sinek larvalarının görülmesiyle konulmaktadır. Sinek larvalarını doğru tanımlamak tedavi için önemlidir (54). Miyazis çoğunlukla kendini sınırlayıcı bir hastalıktır. Ancak miyazisle beraber çeşitli bakteriyel süperenfeksiyonlar gelişebilir ve ciddi seyredebilir. Miyazis tedavisinde oral veya topikal ivermektin kullanılabilir. Pparafin yağı veya vazelin uygulanarak paraziti oksijensiz bırakıp cilt yüzeyine gelmesi sağlanabilir. Parazitler forseps ile deri üzerinden arındırılabilir. Cerrahi işlemler ile parazit çıkarılabilir (56).

10. Tungiazis

Dişi kum piresi *Tunga penetrans*'ın insanlarda veya bazı hayvanlarda epidermisin içine girerek oluşturduğu ektoparaziter bir enfestasyondur (57). Yaygın bir hastalık olmamasına rağmen Latin Amerika ve Afrika ülkelerinde halen sıklıkla rastlanılmaktadır. Parazitin yükseklere zıplayamamasından dolayı enfestasyon genelde ayaklarda tutulum gösterir ama nadir de olsa vücudun diğer bölgelerine tutulum göstermiş olgular bulunmaktadır. Tutulumun ardından bir gün içerisinde enfestasyon bölgesinde kırmızı küçük bir nokta gözlenir. İlerledikçe dişi kum piresi siyah bir nokta şeklinde görülebilir. Pirenin ölümünün ardından lezyonların üzeri kanın pıhtılaşmasıyla ve deri döküntüleriyle oluşan kabuklarla örtülür (58).

Tanı ve Tedavi: Enfestasyonda parazitin yumurtaları çoğunlukla bölgenin yakınlarında bulunur. Bu durum tanıda önemli bir kriterdir. Parazitin ve parazit ürünlerinin gözlenmesi tanı koydurur. Tedavisi ise enfestasyona neden olan etkenin steril bir iğne yardımıyla çıkarılması ve oluşan sekonder bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için uygun antibiyotiğin kullanılması ile yapılır (58).

SONUÇ

Derinin uyuz ve bit enfestasyonları paraziter enfeksiyonları gibi tüm dünyada görülebilirken kutanöz leishmaniazis olguları gibi bir bölgeye endemik de olabilmektedir. Enfeksiyonların çoğu hijyenik şartların yetersiz olduğu, eğitim ve ekonomik düzeyi düşük bölgelerde ve bağışıklık sistemini baskılayıcı hastalıklarla, immünosupresif tedavilerle beraber görülmektedir. Bununla birlikte göçler, savaşlar gibi olaylar veya seyahat imkanlarının artması insanların bazı parazit ve mantarları farklı bölgelere taşımasını kolaylaştırmış, kutanöz larva migrans gibi bazı enfeksiyonların dünya genelinde görüldüğü vakaları ortaya çıkarmıştır.

Derinin paraziter enfeksiyonları ciddi seyrettiği olgularda ölümlere kadar yol açabilen çeşitli klinik tablolara neden olabilmektedir. Bu nedenle korunmak için parazit enfeksiyonları göz ardı edilmemeli ve genel bir kural olarak hijyene dikkat edilmelidir.

REFERANSLAR

1. O'dell ML. Skin and Wound Infections: An Overview. Am Fam Physician. 15 Mayıs 1998;57(10):2424-32.
2. Önsüz MF. Çevresel Etkenler ve Deri Hastalıkları. ESTÜDAM Halk Sağlığı Derg. 11 Mart 2019;4:72-81.
3. Norgan AP, Pritt BS. Parasitic Infections of the Skin and Subcutaneous Tissues. Adv Anat Pathol. Mart 2018;25(2):106-23.
4. Heukelbach J, Winter B, Wilcke T, Muehlen M, Albrecht S, de Oliveira FAS, vd. Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiases and parasitic skin diseases in a severely affected population. Bull World Health Organ. Ağustos 2004;82(8):563-71.
5. Turgay N, Töz S, Ertabaklar H. Olgularla Paraziter Hastalıklarda Tedavi. 23. Parazitoloji Kongresi'nde Kongre Kitabı. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 27. ISBN: 978-625-98884-0-8. İzmir, Ekim, 2023.
6. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. Immunology. Haziran 2020;160(2):116-25.
7. Wilfredo LO, Amarendra P, Mandy A, Amanda O. Anatomy, Skin (Integument). Içinde StatPearls [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441980/
8. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol. Nisan 2011;9(4):244-53.
9. Kolarsick, Paul A.J.; Kolarsick, Maria Ann; Goodwin C. Anatomy and Physiology of the Skin. Journal of the Dermatoloy Nurses' Association. Temmuz 2011;3(4):203-2013.
10. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. Clin Dermatol. 01 Mayıs 2012;30(3):257-62.
11. Bozkurt B, Altuntaş M. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları. Klink Tıp Aile Hekim Derg. 30 Ocak 2019;11(1).
12. Over L. Parazitler Canlilarin Davranişlari Üzerine Etkili mi? Do Parasites Have Effects On Living Beeing Behavior? Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 01 Ocak 2006;20(12).
13. Kaplan M, Özavci H. Nakil Hastalarında Görülen Paraziter Enfeksiyonlar. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilim Tıp Derg. 2014;28(2):81-92.
14. Man E, Price HP, Hoskins C. Current and future strategies against cutaneous parasites. Pharm Res. 2022;39(4):631-51.
15. Yılmaz Kurt F. Çocuklarda Paraziter Enfeksiyonlar. İçinde: Çocuk Sağlığı ve İlkyardım. Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.; 2020. s. 141-57.
16. Demirel AS. Deri ve Saçın Paraziter Enfestasyonları. Turk Klin Fam Med - Spec Top. 2021;12(3):62-5.
17. Şirvan Çetin B. Uyuz Hastalığına Yaklaşım1 (Güncel Kılavuz Değerlendirmesi). J Pediatr Infect. 29 Haziran 2017;11(2):107-9.
18. Akgöl J, Köroğlu A. Uyuz Hastalığı (Skabiyes), Tedavisi Ve Uyuz Hastalığı Tedavisinde Kullanılan Bitkiler. J Fac Pharm Ank Univ. 29 Mayıs 2022;46(2):600-18.

19. Vasanwala FF, Ong CY, Aw CWD, How CH. Management of scabies. Singapore Med J. Haziran 2019;60(6):281-5.
20. Micali G, Lacarrubba F, Verzì AE, Chosidow O, Schwartz RA. Scabies: Advances in Noninvasive Diagnosis. PLoS Negl Trop Dis. 16 Haziran 2016;10(6):e0004691.
21. Yücel A, Yılmaz M. Prevalence of *Sarcoptes scabiei* in Patients with Suspected scabies. Turk J Parasitol. 07 Haziran 2021;45(2):133-6.
22. Dressler C, Rosumeck S, Sunderkötter C, Niklas Werner R, Nast A. The Treatment of Scabies. Dtsch Ärztebl Int. Kasım 2016;113(45):757-62.
23. Flinders DC, De Schweinitz P. Pediculosis and scabies. Am Fam Physician. 15 Ocak 2004;69(2):341-8.
24. Tunali V, Harman M, Özbilgin A. Investigation of Malaria, Leishmaniasis, and Scabies Risk after Earthquakes and Recommendations for Prevention. Turk Parazitolojii Derg. 30 Aralık 2023;47.
25. Ünver YA, Turgay N. Uyuzlu hastaya yaklaşım. Türkiye Parazitoloji Derg. 2006;30(1):77-82.
26. Özdilek R, Özdemir S, Duran N. Gebelik ve laktasyon döneminde scabies ve ebelik yaklaşımı. KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilim Derg. 30 Nisan 2024;5(1):80-96.
27. Al-Dabbagh J, Younis R, Ismail N. The currently available diagnostic tools and treatments of scabies and scabies variants: An updated narrative review. Medicine (Baltimore). 26 Mayıs 2023;102(21):e33805.
28. Fu YT, Yao C, Deng YP, Elsheikha HM, Shao R, Zhu XQ, vd. Human pediculosis, a global public health problem. Infect Dis Poverty. 26 Mayıs 2022;11:58.
29. Özsürekçi UDY. Bit Enfestasyonları. Klin Tıp Pediatri Derg. 08 Mayıs 2018;10(3):38-43.
30. Uçmak D. Pedikülozis. Turk Klin Dermatol - Spec Top. 2017;10(2):154-60.
31. Karata E, Sari C, Ertabaklar H. Aydın İlinde Üç İlköğretim Okulunda Pediculus capitis Prevalansı. Turk Parazitolojii Derg. 2004;38-41.
32. Ozkan O, Hamzaoglu O, Yavuz M. The Prevalence and Management of Pediculosis Capitis in Turkey: A Systematic Review. Turk J Parasitol. 15 Haziran 2015;39(2):135-46.
33. Şanlı PDB. Çocuklarda Sık Görülen Deri Enfeksiyonları. Klin Tıp Pediatri Derg. 05 Mayıs 2016;8(3):1-4.
34. Powers J, Badri T, Syed HA. Pediculosis Corporis. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 22 Mayıs 2024]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482148/
35. Eren B, Özek B. Vulvovajinit ve Servisit. İçinde: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi. 3. bs İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı (İKGV) & Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu (UNFPA); 2006. s. 49-69.
36. Ateş F, Or E, Körpınar MA, Gönül R, Bahçeci T. Leishmaniasisin Tedavisinde Antimon Bileşiklerinin Kullanımı. Üzüncü Il Üniversitesi Vet Fakültesi Derg. 01 Mart 2011;22(1):53-7.
37. Erdem H, Topal ÐO, Yıldırım Ü. Alısılmamıs görünümde kutanöz Leishmaniasis: Olgu sunumu. Dicle Tıp Derg. 01 Eylül 2009;36(3).

38. Yildiz Zeyrek F, Dirim Erdogan D, Uluca N, Tumer S, Korkmaz M. The Role of Serology in The Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2009;
39. Ölmez D, Babayiğit A, Kuşku E, Uzuner N, Alaygut D, Akarsu S, vd. Bir Pediatrik Kutanöz Leishmaniasis Olgusu. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 01 Ağustos 2007;21(2):97-101.
40. Esenkaya Taşbent F, Dik B. Bir Öğrencide Köpek İlişkili Demodex spp. Enfestasyonu: Nadir Bir Demodex Olgusu. Mikrobiyol Bul. 2018; 52(2): 214-220. doi: 10.5578/mb.66410.
41. Aytekin AYS. Demodikozis. Turk Klin Dermatol - Spec Top. 2023;16(2):78-81.
42. Zorbozan O, Bulut Okut E, Ünver A, Tugay N. Demodex folliculorum ile İlişkili Blefarit Olgusu. 2016;46(1):47-50.
43. Guneri CO, Güner PD, Kaya ÖMA. Huzurevi sakinlerinde Demodex Folliculorum prevalansının araştırılması. Med J Mustafa Kemal Univ. 15 Aralık 2022;13(47):412-6.
44. Ekici A, Yürektürk Ş, Demir C, Yıldız H, Gürbüz E. Kuaför Salonlarında Çalışan ve Hizmet Alan Bireylerde Demodex spp'nin Görülme Sıklığı. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Mesl Üksek Okulu Derg. 20 Haziran 2022;10(2):693-700.
45. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. An Bras Dermatol. 2020;95(2):187-93.
46. Karaman Ü, Şener S, Çelik T, Atambay M, Aydın E, Daldal N. Derinin Enfeksiyoz ve Benign Durumlarında Histopatolojik Yöntemle Demodex spp. Araştırılması. J Turgut Ozal Med Cent. 01 Şubat 2008;15(1):5-7.
47. Aktürk AŞ, Alakbarov C, Topçu A, Odyakmaz E. Şeyletiella Dermatiti: Olgu Sunumu. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilim Derg. 02 Ekim 2020;6(3):177-9.
48. Rastgar L, Işık M, Tatlıparmak A, Aksoy B, Koç E. Cutaneous larva migrans: A rare tropical dermatosis. DOD Clin Case Rep. 30 Nisan 2018;2(1):1-4.
49. Gökşin ŞS, Aksoy S, Duygulu Ş. Atipik Yerleşimli Kutanöz Larva Migrans Olgusu. Muğ Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Derg. 28 Nisan 2020;7(1):57-9.
50. Erdinç Ş, Tulek N, Büyükdemirci A, Tuncer Ertem G, Sönmezer MÇ, Ilgar T, vd. Türkiye'de Kütanöz Larva Migrans: Bir İmporte Olgu Sunumu. Mikrobiyoloji Bül. 2017;51(1):94-9.
51. Yücesan B, Babür C, Sezen F, Nalbantoğlu S. Ticks species biting humans in Ankara: Species diversity, hosts and geographical distribution. Turk Bull Hyg Exp Biol. 2019;76(1):3-14.
52. Aydın MF, Coşkun A. İnsanlarda kene ile bulaşan hastalık etkenleri ve Türkiye'deki mevcut durumu. J Adv VetBio Sci Tech. 30 Nisan 2019;4(1):26-32.
53. Türsen B, Türsen Ü. Dermatolojide İvermektin Tedavisi. Dermatoz [İnternet]. 2015 [a.yer 24 Mayıs 2024];(6). Erişim adresi: http://www.dermatoz.org/archives/archive-detail/article-preview/dermatolojide-ivermektin-tedavisi/36701
54. Demirel F, Orkun O, Cakmak A, İnkaya AÇ, Erguven S. Cutanous Myiasis Caused by Sarcophaga spp. Larvae in a Diabetic Patient. Mikrobiyoloji Bül. 01 Nisan 2014;48:356-61.

55. Yenice MG, Demir T, Babür C, Nalbantoğlu S, Kılıç S. Psychoda albipennis'in (Diptera: Nematocera) Neden Olduğu Ürogenital Miyazis Olgusu. Ç S. 2011;45(3):558-64.
56. Canpolat F. Deri Kurtlanması (Kutanöz Miyazis). Turk Klin Dermatol - Spec Top. 2021;14(2):50-2.
57. Feldmeier H, Heukelbach J, Eisele M, Sousa AQ, Barbosa LMM, Carvalho CBM. Bacterial superinfection in human tungiasis. Trop Med Int Health. 2002;7(7):559-64.
58. Heukelbach J, De Oliveira FAS, Hesse G, Feldmeier H. Tungiasis: a neglected health problem of poor communities. Trop Med Int Health. 2001;6(4):267-72.

Veteriner Teriyogenoloji Özelinde Tamamlayıcı Tedavi Yaklaşımları

Atilla YILDIZ

Prof.Dr.; Fırat Üniversitesi Sivrice Meslek Yüksekokulu Veterinerlik Bölümü.
ayildiz1@firat.edu.tr ORCID No: 0000-0001-9910-3250

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü, “tamamlayıcı ve alternatif tıp’ı , “bir ülkenin kendi geleneğinin parçası olmayan ve hakim sağlık sistemiyle bütünleşmeyen geniş kapsamlı sağlık uygulamaları bütünü” olarak tanımlamaktadır. Kronik hastalıklarda, çoğu zaman maliyetli, etkisiz veya istenmeyen yan etkilere sahip olan geleneksel tedavilere etkili alternatifler arayışı, holistik tedavilere olan ilgiyi artırmış, bu tedavilerin hayvanlarda sorgulanmasına ve kullanımının yaygınlaşmasına yol açmıştır. Veteriner tıbbi eğitim sırasında geleneksel ve tamamlayıcı tıbbi uygulamaların veteriner hastalarını tedavi eden veteriner hekimlerin uygulamalarına nasıl yansıtılması gerektiği konusunda resmi bir eğitim düzenlemesinin olmaması, veteriner hekimlerin bu konuda yetersiz bilgiyle mezun olmalarına ve hayvan sahiplerinin hasta hayvanlarının tedavisini üstlenmelerine yol açmaktadır. Bu eğitim eksikliğinin farkında olan veteriner hekimler daha sonra hem kendi çabalarıyla hem de temsil ettikleri kuruluşlar aracılığıyla bu boşluğu dolduracak bilgi arayışına girmektedir. Bütünsel tıp insan tıbbında kabul gördükçe, veteriner hekimler tamamlayıcı ve alternatif tedavilerin veteriner hekimliğine nasıl dahil edilebileceğine bakmaya başlamaktadır. Ancak tamamlayıcı tıbbi uygulamalara baktığımızda, akupunktur, fitoterapi, sülük tedavisi, apiterapi, hipnoz, homeopati, kayropraktik, kupa uygulamaları, larval uygulamalar, mezoterapi, proloterapi, ozon tedavisi, osteopati, refleksoloji ve müzik terapisi bu tamamlayıcı tıbbi uygulamaların geniş yelpazesinin ve bu konuda sahip olunması gereken bilgi tabanının zenginliğinin göstergesidir. Veteriner teriyogenoloji açısından akupunktur tedavileri ve fitoterapi uygulamaları öne çıkmaktadır. Akupunktur ve fitoterapi, jinekolojik disfonksiyonların tedavisinde alternatif olarak yararlı bir yaklaşım sağlayabilir ve iyi bir alternatif tedavi olarak kullanılabilir. Bu nedenle, veteriner teriyogenolojide akupunktur ve bitkisel tedavinin potansiyel kullanımı ve etkili tedavi seçenekleri kabul görmüş literatür verileri ışığında kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Teriyogenoloji, Jinekolojik Disfonksiyonlar, Tamamlayıcı Tıp, Akupunktur, Fitoterapi.

GİRİŞ

Alternatif, tamamlayıcı veya entegratif tıp, geleneksel tıbbın (batı tıbbı, bilimsel tıp veya modern tıp) dışında veya yanında bulunan yeni bir yöntemi tanımlamak için kullanılan terimdir. Daha yakın zamanlarda, bütünsel tıp veya tamamlayıcı ve bütünleştirici tıp terimleri kullanılmaktadır (Lin vd., 2003). Bütünsel tıbbın amacı vücudu normalleştirmek, onu tekrar

dengeye getirmek, kendini iyileştirmesine yardımcı olmak ve geleneksel tıpta kullanılanlardan daha doğal çözümler sunmaktır. Genellikle kronik hastalıklarda maliyetli, işe yaramayan veya istenmeyen yan etkileri olan geleneksel tedavilere etkili alternatifler bulma arayışıyla bütünsel terapilere olan ilgi artarak, bu terapilerin hayvanlarda sorgulanmasına ve giderek artan sayıda kullanılmasına yöneltmektedir. Bütünsel veterinerlik tıbbı yöntemleri sıklıkla veteriner olmayanlar tarafından uygulanır. Ancak, bütünsel veterinerlik tıbbı yöntemlerinin etkinliği veya güvenliği her zaman bilimsel olarak kanıtlanmamıştır. Klinik etkileri konusunda tartışmalar sürmekle birlikte dünyanın birçok yerinde nüfusun önemli bir kısmı bu uygulamalara başvurmaktadır (Keller vd., 2024, Domingues vd., 2022, Lin vd., 2003, Ramey ve Rollin, 2008). Bütünsel veterinerlik tıbbı, veterinerlik uygulamalarında giderek daha fazla önem ve kullanım kazanmaktadır (Scanlan, 2024). Bütünsel tıpta yaygın olarak kullanılan terapilerden bazıları akupunktur, akuterapi, kiropraktik ve fizik tedavi, masaj terapisi, homeopati, bitkisel tıp ve nutrasötik tıbbıdır (Hudders ve Decloedt, 2021).

AKUPUNKTUR

Geleneksel Çin Tıbbı, ağrının Yin ve Yang arasındaki iç uyumsuzluktan, Qi ve Kan arasındaki dengesizlikten ve Beş Element içindeki uyumsuzluktan kaynaklandığını belirtir. Yaşamın özü olan Geleneksel Çin Tıbbı'nın, vücudun tüm bölümlerini birbirine bağlayan, organ sistemlerini birbirine ve ilgili duyu organlarına bağlayan meridyenler ve kollateraller adı verilen özel kanallar içinde dolaştığına inanılmaktadır. Qi yetersizliği olduğunda veya meridyenler bloke olduğunda, bu Yin ve Yang arasında bir dengesizliğe neden olur, meridyenleri bozar, Qi'nin düzgün akışını engeller ve Qi ve kanın durgunlaşmasına yol açarak ağrıya ve hastalığa neden olur (Lim vd., 2018). Akupunktur yüzyıllardır uygulanmaktadır ve iyileşmeyi teşvik etmek için yollar, meridyenler boyunca birkaç belirli noktayı uyarmak için iğneler kullanmayı içerir. Akupunktur, meridyenler boyunca akan enerji dengesini veya qi'yi geri kazandırabilir. Akupunktur, Qi akışının engelini kaldırarak ve dengeleyerek sağlığı ve refahı yeniden sağlayabilir. Veteriner akupunkturu (VA), ağrı yönetimi, artrit, sindirim bozuklukları, solunum rahatsızlıkları ve nörolojik bozukluklar dahil olmak üzere çok çeşitli sağlık sorunlarını ele almak için kullanılır (de Oliveira vd., 2024). Kullanılan teknikler arasında manuel iğne stimülasyonu, elektroakupunktur, moksa, akuapunktur, dikiş yerleştirme ve lazer stimülasyonu yer alır (Kothbauer, 1990). Akupunktur noktaları genellikle fiziksel olarak yüzey çöküntülerinin olduğu bölgelerde ve fizyolojik olarak düşük elektrik empedansı ve yüksek elektrik iletkenliği ile karakterize edilen kutanöz bölgelerinde bulunur (Zhou ve Benharash, 2014). Çoğu akupunktur noktası ve ilgili meridyenleri periferik sinir sistemiyle hizalanmıştır. Diğerleri vücudun bilinen fasyal düzlemlerine

karşılık gelir. Genel olarak, tüm vücut – merkezi sinir sistemi ve iç organlar dahil - periferik sinir sistemi aracılığıyla erişilebilir. Akupunktur noktalarının sınıflandırılması da bu noktalarla ilişkili sinirlerin konumuna dayanır. Tip I veya motor noktalar, ana sinirlerin kaslara nüfuz ettiği yerlerde bulunur. Bunlar en yaygın olanlardır ve tüm akupunktur noktalarının yaklaşık %70'ini oluştururlar. Bu noktalar, olumlu bir klinik etki elde etmek için en etkili noktalar arasında kabul edilir. Tip II noktaları, sinirlerin dorsal ve ventral orta hatlarda kesiştiği yerlerde bulunur. Tip III akupunktur noktaları, yüzeysel sinirlerin dallandığı yerlerde bulunur. Tip IV akupunktur noktaları, sinirlerin tendonlara (örn. Golgi tendon organlarına) nüfuz ettiği yerlerde bulunur (Dewey ve Xie, 2021). Cun (anatomik Çin inç), akupunktur noktalarını bulmak için kullanılan vücut ölçeğine göre bir ölçüm birimidir. Örneğin, sırtta, son kaburganın genişliği 1 cun'a eşittir (Lu ve Javernick 2021). Parmak cun ölçümleri yalnızca büyük hayvanlarda noktaların yerini belirlemek için kullanılabilir. Bir parmak cun, uygulayıcının proksimal ve orta falanksların eklemlerindeki ikinci ve üçüncü parmaklarının genişliğidir. İki parmak cun, ikinci ila beşinci parmakların genişliğidir. Bu durumda, bir cun (iki parmağın genişliği) yaklaşık 3 cm'dir. İki cun, dört parmağın (bir elin) genişliği yaklaşık 6 cm'dir (Xie ve Preast, 2007). Akupunktur, lokal dokulara duyusal uyarım sağlayan bir karşı tahriş yöntemi olarak kabul edilir. Dokuya bir iğne ile uyarı verildikten sonra, çeşitli antiinflamatuar ve bağışıklık tepkilerini ortaya çıkaran lokal bir reaksiyon başlatılır. Akupunktur, ağrıyı hafifletmeye katkıda bulunan periferik olarak çeşitli fizyolojik etkilere neden olur. Bu süreçlerin çoğu endojen opioidleri içerir. Akupunktur, lenfositlerden, makrofajlardan ve granülositlerden dokuya endojen opioidlerin lokal salınımını sağlar. Bu opioidler daha sonra dokudaki periferik sinirlerin reseptörlerinde etki ederek nosiseptif sinyallerin yayılmasını baskılar. Periferik sempatik sinir lifleri de aktive olur ve bu da bölgede endojen opioid seviyelerinin artmasına neden olur. Bu etkinin bir kısmı, inflamatuar hücrelerin adrenerjik reseptör aktivasyonu yoluyla gerçekleşir ve bu da dokuya β endorfin salgılamalarına neden olur. Sempatik sinir lifi aktivasyonu ayrıca iltihaplı dokudaki kan damarlarında spesifik hücre içi yapışma moleküllerinin ekspresyonunun artmasına yol açar. Bu yapışma molekülleri, β endorfin ve met-enkefalin içeren nötrofillerin ve mononükleer hücrelerin göçünü teşvik eder (Zhang vd., 2014). Akupunktur uyarımı, dokuda kanabinoid CB2 reseptörlerinin seviyelerinin artmasına neden olur ve bu da endojen lokal opioidlerin yukarı regülasyonuna yol açar. Akupunktur, tümör nekroz faktörü-α (TNFα), interlökin 1β (IL-1β) ve interlökin 6 (IL-6) dahil olmak üzere lokal inflamatuar sitokinlerin seviyelerini azaltma etkisine sahiptir. Bunun ayrıca endojen opioidleri de içerdiğine inanılmaktadır. Akupunkturun bir diğer lokal etkisi, uyarılan bölgede siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostaglandin E2 (PGE2) üretiminin inhibisyonudur. Sinir büyüme faktörünün (NGF-a nörotrofin) doku seviyelerinin yükselmesi lokal inflamasyonla ilişkilendirilmiştir; elektroakupunkturun iltihaplı dokudaki NGF seviyelerini

azalttığı gösterilmiştir. Akupunktur uyarımı, periferik sinir uçlarındaki TRPV-1 reseptörlerinin yukarı regülasyonuna yol açar ve bu da analjezik bir etki ile ilişkilendirilmiştir. Akupunktur uyarımı yoluyla purin nörotransmitterleri ATP ve adenozinin lokal doku salınımı hem doğrudan hem de dolaylı analjezik etkilere sahiptir (Dewey ve Xie, 2021).

JİNEKOLOJİK BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİNDE AKUPUNKTUR KULLANIMI

Geleneksel Çin veterinerlik tıbbı teorisine göre, iç organların, Qi-Xue'nin, Kanalların, Olağanüstü Damarların veya üreme organlarının işlev bozukluğuna bağlı lezyonlar üreme işlev bozukluğuna neden olabilir. Üreme bozukluklarının tedavisinde kullanılan başlıca akupunktur noktaları böbrek (KI), dalak (SP), karaciğer (LV) ve idrar kesesi (BL) ve mide (ST) ile Olağanüstü Damarlar - Gebelik Damarı (CV), Yönetici Damar (GV) ve Chongmai ve bazı Ekstra-Kanal noktalarını içerir. Kullanılan teknikler arasında manuel iğne stimülasyonu (akupunktur), elektroakupunktur, moksibüsyon, enjeksiyon- akupunktur (sıvı iğne tekniği, akupunktur), dikiş yerleştirme ve lazer stimülasyonu bulunur (Lin vd., 2003).

İnfertilite

Geleneksel Çin veterinerlik tıbbında muayene uygulayıcıya göre değişir ve genellikle emarelerin yansıması, ana şikayet, dilin rengi, boyutu ve kaplaması açısından değerlendirilmesi, nabzın değerlendirilmesi (atın sol ve sağ karotid arterlerindeki nabızların karşılaştırılması), atın genel durumunun değerlendirilmesi, kıl ve cilt kalitesinin değerlendirilmesi, vücuttaki sıcaklık dalgalanmalarının değerlendirilmesi ve vücuttaki çeşitli akupunktur noktalarındaki tepki ve girintilerin değerlendirilmesini içerir (Lu ve Javernick, 2021).

Geleneksel Çin veterinerlik tıbbının etkili bir şekilde uygulanması, akupunkturu bitkisel ilaçlarla birleştirerek yapılır. Özellikle kronik infertilite vakalarında Geleneksel Çin veterinerlik tıbbı dengesini sağlamak için bitkisel ilaçlar dahil edilmelidir. Bitkisel tedaviler, infertilitede sıklıkla görülen altta yatan eksiklikleri ve fazlalıkları iyileştirirken akupunktur uterus temizliği ve tonusu, sinir hasarı ve kas-iskelet ağrısına yardımcı olur (Lu vd., Javernick, 2021). Geleneksel Çin veterinerlik tıbbında üreme fonksiyonları böbrek, karaciğer, Ana (Olağanüstü) Kanal, Ren (Gebelik Damarı, CV) Kanalı, Du (Yönetici Damar, GV) Kanalı ve Chong (Nüfuz Eden/Penetran,) Kanalı ile ilişkilidir. İç organlar ve Kanalları, özellikle böbrek, dalak, karaciğer ve kalp (HT), fetüse, plasentaya ve uterusa Qi-Xue sağlar. Ayrıca doğum sonrası süt üretiminden de sorumludurlar. Qi-Xue, fetal gelişim için gerekli materyalleri sağlar. Kanallar, Qi-Xue'yi organlardan gelişmekte olan fetusa taşıyan kanallardır. Son olarak, yumurtalıklar ve uterus, yumurtanın, embriyonun ve fetüsün gelişim alanlarıdır. Bu nedenle Geleneksel Çin veterinerlik tıbbı

teorisine göre iç organlar, Qi-Xue, Kanallar, Olağanüstü Damarlar veya üreme organlarındaki arızalardan kaynaklanan lezyonlar üreme işlev bozukluğuna neden olabilir (Lin vd., 2003). İnfertilite üç farklı Geleneksel Çin veterinerlik tıbbı modeline ayrılabilir: böbrek Qi eksikliği, böbrek-karaciğer Yin eksikliği ve Qi-kan durgunluğu (Xie ve Preast, 2007).

TİP AYIRIMI VE TEDAVİSİ

Böbrek Qi Eksikliği

Klinik belirtiler olarak, anöstrus, uzun süreli diöstrus, foliküler gelişim eksikliği, anovulatuar foliküller, sessiz östrus veya düzensiz östrus döngüsü, vajinadan seyrek ve ince beyazımsı veya sarımsı mukus akıntısı, zayıf vücut durumu, aşırı zayıflama, depresyon, güç eksikliği, zayıf performans, sırtta (özellikle Bai-hui çevresinde) ve uzuv uçlarında soğukluk, soluk görünümlü dil, derin ve zayıf nabız bulunur (Lu ve Javernick, 2021).

Tanısı: Geleneksel Çin veterinerlik tıbbında bu durum böbrek-Qi eksikliği modeline veya böbreğin Yang eksikliği modeline (sırt soğukken) aittir. Böbrek özü depolar ve üremeye hakimdir. Bu fonksiyon böbrek Qi'sine dayanır, dolayısıyla böbrek Qi'sinin eksikliği üreme fonksiyonunu etkileyebilir ve infertiliteye neden olabilir. Bu infertilite örüntüsü, inaktif yumurtalıklar, atrofik yumurtalıklar, folikül büyümesinin durması, kalıcı korpus luteum, sessiz östrus ve uzun süreli diöstrus ile temsil edilebilir (Xie ve Preast, 2007).

Tedavi Stratejileri: Böbreği yenilemeyi ve Yang'ı ısıtmayı ve Chong-Ren meridyenlerini dengelemeyi kapsar.

Akupunktur Tedavisi: İki ila dört hafta arayla bir ila beş tedavi içerir. Tedaviye dahil edilebilecek potansiyel akupunktur noktaları şunlardır:

Kuru veya akuapunktur: CV-4, CV-6, KID-7, BL-26

Elektroakupunktur, 20 Hz 10 dakika ve 80 ila 120 Hz 10 dakika daha aşağıdaki çiftlerde: (a) Bai-hui GV-1;(b) Yan-chi Shen-peng; (c) Shen-shu, bilateral; (d) GV-3 GV-4; ve (e) BL-24, bilateral (Xie ve Preast, 2007).

Tüm bu noktalar vücudun arka çeyreğinde yer alır. Hayvanlar hafifçe kısıtlanırsa bu noktalara iğne batırmak kolaydır. Deneyimli akupunktur uzmanları AP noktalarını anatomik belirleme yoluyla bulabilir. Daha az deneyimli klinisyenler noktaları bulmak için ticari bir AP nokta dedektörü kullanabilir. AP noktalarını uyarmak için kullanılan yöntemler arasında manuel AP, sulu AP, elektroakupunktur, lazer-AP, moksa ve moksa-AP bulunur. Genellikle seans başına en fazla 4-6 AP noktası seçilir ve belirli bir seansta daha fazla noktanın kullanılması çok fazla terapötik avantaj sağlamaz (Chan vd., 2001).

CV-4/6 (Qi'yi güçlendirmek için, kuru iğne) – ventral orta hatta, sırasıyla göbek deliğinin 3 cun ve 1,5 cun kaudalinde

KID-3 (böbrek Yin ve Jing'i güçlendirmek için) – medial malleolus ve kalkaneal tüberozite arasında
KID-7 (Qi'yi güçlendirmek için) – tendonun kranial sınırında KID-3'ün hemen proksimalinde 2 cun
BL-26 (Yuan kaynak Qi'nin kapıları) – lumbosakral boşluğa lateralde 3 cun
GV-1 (Yang'ı ısıtmak için) – anüs ve kuyruk arasındaki çukurda
GV-3 (böbrek Yang/Gi eksikliği için) – L4 ve L5 arasındaki çukurda
GV-4 (Yang eksikliği için) – L2 ve L3 arasındaki çukurda
Bai-hui (Yang eksikliği için) – dorsal orta hatta lumbosakral boşluk
Yan-chi (kısırlık için önemli nokta) – tuber coxae ve Shen-peng arasında orta nokta
Shen shu (Yang veya Qi eksikliği için) – Bai-hui'ye 2 cun lateral
Shen peng (Yang veya Qi eksikliği için) – Shen-shu'ya 2 cun kranial
Shen jiao (Yang veya Qi eksikliği için) – Shen-shu'ya 2 cun kaudal
Epimedium, klasik Sheng Jing San formülünden türetilen faydalı bir bitkisel formüldür. Tedavi prensipleri arasında böbrek Yang'ının tonlanması ve Yin ve Jing'in beslenmesi yer alır. Yangı veya enfeksiyon (aşırı ısı) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Lu ve Javernick, 2021).

Karaciğer-Böbrek Yin Eksikliği

Klinik belirtiler arasında anöstrus, östrus döngüsünün düzensizlikleri, uzun süre gebe kalamama, vaginal kalın ve sarı mukus akıntı, şişmiş göz kapakları, ışığa maruz kaldığında gözyaşı, sırtta zayıflık, bitkinlik, sağırlık veya işitme duyusunun azalması, gece terlemeleri, zaman zaman iştahsızlık ve kabızlık, kuru tüy veya toynaklar bulunur. Muayenede dil koyu kırmızı ve kurudur ve nabız hızlı, zayıf ve incedir.

Tanısı: Böbrek Yin'i tüm vücudun Yin'inin köküdür. Böbrek rahatsızlıkları diğer Zang-Fu organlarında rahatsızlıklara neden olabilir. Böbrek Yin eksikliği büyük olasılıkla karaciğer Yin eksikliğine neden olur. Karaciğer, gebe kalma sürecinde en önemli olan Chong ve CV meridyenlerini kontrol eder. Bu durumda hem böbrek hem de karaciğer Yin eksikliği infertiliteye neden olur (Xie ve Preast, 2007).

Batı Tıbbı Tanısı: İnaktif yumurtalıklar, atrofik yumurtalıklar, düzensiz folikül büyümesi

Tedavi Stratejileri: Böbrek ve karaciğer tonusu arttırılır. Chong ve CV meridyenleri dengelenir (Xie ve Preast, 2007).

Akupunktur Tedavisi: İki ila dört hafta arayla bir ila beş tedavi uygulaması yapılır. Tedaviye dahil edilebilecek potansiyel akupunktur noktaları şunlardır:
Kuru veya akupunktur: KID-3, SP-6, KID-7, KID-6
Elektroakupunktur, 20 Hz 10 dakika ve 80 ila 120 Hz daha 10 dakika aşağıdaki çiftlerde: (a) Yan-chi Shenpeng; (b) BL-23, bilateral; (c) BL-52, bilateral; (d) Shenshu, bilateral; ve (e) BL-18, bilateral
KID-3 (böbrek Yin ve Jing'ini güçlendirmek için) – medial malleolus ve kalkaneal tüberozite arasında

KID-6 (böbrek Yin'ini güçlendirmek için) – kalkaneal tüberozite ve talus arasında
KID-7 (Qi'yi güçlendirmek için) – tendonun kranial sınırında KID-3'ün hemen proksimalinde 2 cun
SP-6 (kaudal karın ve ürogenital yolun ana noktası, Yin ve Qi'yi güçlendirmek için) – medial malleolusun proksimalinde 3 cun ve tibial sınırın hemen kaudalinde
BL-18 (karaciğeri güçlendirir, karaciğer meridyeni için arka shu ilişki noktası) – 13. ve 14. interkostal boşluklarda bir çift nokta, orta hattan 3 cun lateralinde
BL-23 (böbreği güçlendirir, böbrek meridyeni için arka shu ilişki noktası) – L2-L3'ün lateralinde 3 cun vertebral boşluk
BL-52 (böbreği güçlendirir, BL-23 ile eşleştirilmiş) – BL-23'e 3 cun lateral
Yan-chi (infertilite için önemli nokta) – tuber coxae ve Shen-peng arasında orta nokta
Shen shu (Böbrek Qi'sini güçlendirmek için) – Bai-hui'ye 2 cun lateral
Shen peng (Böbrek Qi'sini güçlendirmek için) - Shen-shu'ya 2 cun kranial
Zuo Gui Wan, karaciğer-böbrek Yin eksikliği için yararlı bir bitkisel formül olabilir. Tedavi prensibi Yin'i beslemek ve böbrek Qi ve Jing'ini güçlendirmektir. Bu formüldeki birkaç bitki ayrıca karaciğer Yin'ini de besler. Ophiopogon formülü, insülin düzensizliği ve/veya Yin Eksikliği ile tutarlı Bian Zheng'e sahip hipofiz pars intermedia disfonksiyonu olan atlar için yararlı olan mükemmel bir böbrek Yin toniğidir. Yin'i beslemenin yanı sıra, ısıyı temizler ve vücut sıvılarını destekler. Klasik öncülü Mai Men Dong San'dır. (Lu ve Javernick, 2021).

Karaciğer-böbrek Yin eksikliği (Karaciğer Qi ve kan durgunluğu)

Klinik Belirtiler: yumurtalıklarda düzenli olarak baskın bir folikül veya yumurtlama zamanında büyümemiş birkaç orta ila büyük folikül, anöstrus, kısa luteal faz veya düzensiz östrus döngüsü, östrus sırasında vajinadan yoğun akıntı, karın üzerindeki basınca tahammülsüzlük, dilaltında veya diş etinde peteşi (özellikle östrus sırasında) bulunabilir. İnce katman şeklinde mor dil görünür ve pulsatil nabız belirlenir.

Geleneksel Çin veterinerlik Tıbbı Tanısı: Durgun Qi ve kan oluştuğunda, uterusun üreme fonksiyonunu bozarak infertiliteye yol açabilir.
Batı Tıbbı Tanısı: Kistik overler
Tedavi Stratejileri: Kan aktive edilir ve durgunluğu ortadan kaldırılır. Meridyen düzenlenir ve ağrı durdurulur.
Akupunktur Tedavisi: Bir ila beş tedavi, iki ila dört hafta arayla:
Kuru veya akuapunktur: LIV-3, GB-34, LI-4, ST-40
Elektroakupunktur, 20 Hz 10 dakika ve 80 ila 120 Hz, aşağıdaki çiftlerde 10 dakika daha: (a) Yan-chi Shenpeng; (b) Shen-shu, bilateral; (c) BL-23 BL-52; (d) BL-26, bilateral; ve (e) BL-21 BL-18 (Xie ve Preast, 2007).
BL-18 (karaciğer meridyeni için arka shu ilişki noktası; karaciğer Qi'sini yatıştırmak için) – 13. ve 14. interkostal boşluklarda bir çift nokta, orta hattan 3 cun lateral

BL-21 (mide için arka shu ilişki noktası, durgunluğu gidermek için Qi kanını hareket ettirir.) –kaudalden son kaburgaya, orta hattan 3 cun lateral
BL-23 (böbrek meridyeni için arka shu ilişki noktası) – L2-L3 vertebral boşluğa 3 cun lateral
BL-26 (Yuan kaynak Qi'nin kapıları) – lumbosakral boşluğa 3 cun lateral
BL-52 (BL-23 ile eşleştirilmiş) – BL-23'e 3 cun lateral
LIV-1 (karaciğer Qi durgunluğu için) – kraniomedial arka bacak koroner bandı
LIV-3 (karaciğer Qi durgunluğu için) – kraniomedial arka topuğu kemiğinde, tarsus to fetlock
GB-34 (karaciğer Qi'sini yatıştırmak için) – tibia ve fibula arasındaki interosseöz boşlukta, uzun ve lateral dijital ekstansör tendonları arasında fibula başının kranial ve distalinde
GB-44 (safra kesesi Ting noktası) – kraniolateral arka bacak koroner bandı
LI-4 (durgunluğu gidermek amacıyla Qi'yi hareket ettirmek ve ısıyı temizlemek için) – karpustan fetlock'a olan mesafenin 1/3'ü olan ikinci ve üçüncü metakarpal arasında
ST-40 (durgunluğu gidermek amacıyla Qi kanını hareket ettirmek için) – 8 cun proksimal ve 0,5 cun lateral malleolus
Kullanışlı bir bitkisel formül, klasik Huo Zue Yu Zi Tang formülüne dayanan bir formül olan Lotus formülüdür. Tedavi prensipleri kanı beslemek, ısıyı temizlemek ve kan stazını çözmektir. Hamilelik sırasında kontrendikedir ve üreme sırasında kesilmelidir (Lu ve Javernick 2021).

Repeat breeder (Döl tutmama) sendromu

Repeat breeder sendromlu ineklere enjeksiyon-akupunktur ile tedavi uygulamasında %50 glikoz solüsyonu, Baihui'ye 10 ml ve Shenpeng'e (Böbrek Rafı, lomber vertebra 5 ve 6'nın enine uzantıları arasındaki çukurluk) 21G, 1,5 inçlik bir hipodermik iğne kullanılarak bilateral olarak enjekte edilmiştir. Tek bir tedaviden sonraki 14 gün içinde genel gebelik oranı %66,7 (12/18) elde edilmiştir (Lin vd., 2003). BL31-BL34 gibi sakral bölge üzerindeki noktaların bilateral olarak moksibüsyonu ile düşük gebe kalma oranlı yüksek verimli süt ineklerinde iyi sonuçlar alınmıştır (Chan vd., 2001).

Üreme Sisteminin İltihabı/Yangısı

Bu kategori endometrit ve vajiniti içerir. Akupunktur, herhangi bir bulaşıcı hastalık için antibiyotik tedavisiyle birlikte kullanılmalıdır. Enjekte edilebilir antibiyotikler enjeksiyon-akupunktur ortamı olarak kullanılabilir. BL20 ve ST36 hayvanlarda genel inflamatuar hastalık için en sık kullanılan akupunktur noktalarıdır. BL23, BL25 ve CV01 akupunktur noktaları özellikle üreme organlarının iltihabı için kullanılabilir. Bu noktalar elektroakupunktur veya enjeksiyon- akupunktur ile uyarılabilir. Piyometrada, antibiyotik tedavisinin yanı sıra, serviksi genişletmek ve uterusu daraltmak için 15-30 dakika boyunca güçlü uyarım kullanarak BL31, BL32, BL33 ve BL34'te elektroakupunktur denenebilir. İlişkili noktalar arasında LI04, SP04, SP06, CV02, CV03, CV04, CV05, KI11, KI12, KI13, KI14, Baihui ve Weiken

bulunur. Tedaviden sonra uterusun 12-24 saat içinde boşalması beklenebilir. Tedavi yanıt vermezse, tekrarlanabilir (Lin vd., 2003).

Doğumun uyarılması

Akupunktur, yan etki riski düşük olarak düşük veya doğumu indüklemek için kullanılabilir. LI04, SP04, SP06, CV02, CV03, CV04, CV05, KI11, KI12, KI13 ve KI14 akupunktur noktalarının 5-10 dakika boyunca güçlü manuel veya elektriksel uyarımı genellikle 24 saat içinde düşük veya doğumu indükler. Ancak, akupunkturun ikinci trimesterin ikinci yarısından önce başarısız olabilir ve zayıflamış hayvanları aşırı uyarmamaya büyük özen gösterilmesi gerekir (Lin vd., 2001).

Distosi

Pelvik bağların gevşemesine yardımcı olur, serviksi genişletir ve uterus kasılmalarını koordine etmeye ve güçlendirmeye yardımcı olur. Bir hayvanat bahçesi filinin güç doğum olgusuda BL31, BL32, BL33 ve BL34 her biri 10 ml olmak üzere %50 glikoz solüsyonu enjekte edilerek doğum gerçekleştirilmiştir (Chan vd., 2001).

Abort tedavisi

Akupunktur ayrıca abortu önlemede ve tekrarlayan abortu tedavi etmede de faydalı olabilir. ST36, SP06, PC06, HT07, BL23, BL47 ve Baihui akupunktur noktaları, üreme öncesi ve gebeliğin ilk yarısında 1 ay boyunca hafif manuel stimülasyon, elektroakupunktur veya moksa ile haftalık olarak uyarılabilir. Genel bir kural olarak, düşük yapma olasılığı nedeniyle gebeliğin ikinci yarısında bir hayvanda akupunktur kullanılmamalıdır (Lin vd., 2003).

Retensiyo secundinarum

Akupunktur, serviksi genişleterek ve uterus kasılmalarının koordinasyonunu artırarak plasenta ve loşiyi dışarı atmaya yardımcı olabilir. BL31–34 ve Baihui gibi akupunktur noktaları önerilir. Elektroakupunktur ile hafif ila güçlü stimülasyon tutulan plasentanın atılmasına yardımcı olabilir. Uterin tepkisi oluşana kadar günlük tedavi yapılması önerilir (Lin vd., 2001). BL31, BL32, BL33 ve BL34'te 15-30 dakika boyunca güçlü elektroakupunktur stimülasyonu, plasentanın elle çıkarılması ve intrauterin antibiyotiklerin yerleştirilmesi için serviksin yeterince genişlemesini sağlayabilir. Rahim ve serviks için noktalar Yanchi ve Baihui'dir. İlişkili noktalar Weiken ve SP06'dır (Lin vd., 2003).

Prolapsus uteri

Rahimin yerleştirilmesinden önce, akupunktur iyileşmeye ve tekrarlamanın önlenmesine yardımcı olabilir. Prolapsus uterinin tedavisinde kullanılan başlıca noktalar arasında CV01, Yintuo (Yinti, klitoris), BL20 ve Baihui bulunur. Yintuo, vajinal mukozanın deriyle birleştiği yerde, vulvanın ortasından çizilen yatay bir çizgi üzerinde iki taraflı olarak bulunan bir Ekstra Kanal noktasıdır. Bu 4 nokta, en az haftada bir kez 5-6 hafta boyunca elektroakupunktur veya moksa ile uyarılmalıdır. İlişkili noktalar arasında GB27, GB28, SP06, KI11, KI12, KI13, CV02, CV03 ve CV04 bulunur (Lin vd., 2003).

FİTOTERAPİ (BİTKİSEL İLAÇ)

Bitkisel ilaçlar, bazen Herbalizm veya Botanik ilaç olarak da adlandırılır (Rates, 2001). Bitkisel ilaç nesillerdir kullanılan kültürel bir mirastır. Mısır, Antik, Yunan, Roma, Arap ve Çin uygarlıklarının belgelenmiş en eski kanıtıdır. Sağlığı korumak ve hastalıkları önlemek veya iyileştirmek için bitki veya bitki parçası özlerinin kullanılmasıdır. Bitkisel ilaçlar bağışıklığı artırır ve hastalık durumlarıyla mücadele etmek için vücudun doğal iyileşme sürecini geliştirirler (Kumar vd., 2018). Bitkisel ilaçlar, kronik hastalıklara karşı etkili ve tedavi edici özellikleri ve daha az toksisite etkisinin olması kanısının yanı sıra daha kolay bulunabilmesi ve uygun maliyetli olması nedeniyle günümüzde tüm dünyada oldukça popüler hale gelmiştir (Munaeni vd., 2022). Bitkisel ürünlerin yan etkileri, alerjik reaksiyonları ve toksik etkileri üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle bitkisel ürünlerin etkileri hakkında bilgi sahibi olunması ve hastalarda kullanımı gözlemlenerek gerektiğinde doğru bilgi sağlanması önemlidir (Moreira vd., 2014). Bitkisel ilaçlar, bitkilerden (havadaki ve havadaki olmayan kısımlar, özsu, reçine ve yağ) ham halde veya farmasötik bir preparat olarak elde edilen herhangi bir üretilmiş ilaçtır (Das vd., 2016). Bitkisel formülasyonların kalite değerlendirmesi, modern tıp sisteminde kabul edilebilirliğini haklı çıkarmak için son derece önemlidir (Sachan vd., 2016). Bitkisel ilaçların standardizasyonu kolay bir iş değildir çünkü çok sayıda faktör biyolojik etkinliği, tekrarlanabilir terapötik etkiyi etkiler. Kalite odaklı bitkisel ürün elde etmek için bitkilerin doğru tanımlanmasından, mevsimden, toplama alanından, bunların çıkarılmasından ve saflaştırılmasından ve poli bitkisel ilaçlar durumunda kombinasyonun rasyonalizasyonuna kadar özen gösterilmelidir. Bitkisel ham madde, çeşitli faktörler nedeniyle çok fazla değişime eğilimlidir, bunların en önemlileri bitkilerin kimliği ve mevsimsel değişim (toplama zamanını etkiler), ektopik, genotipik ve kemotipik değişimler, kurutma ve depolama koşulları ve ksenobiyotik varlığıdır. Güneş ışığı, yağış, rakım, sıcaklık, toprak, depolama koşulları ve farklı hasat prosedürleri, toplama zamanı ve yöntemi, seçme, kurutma, saflaştırma, çıkarma gibi üretim süreçleri ve genetik değişkenlik gibi çevresel koşullar, ürün kalitesinde ve farklı ürünlerdeki bitki kimyasallarının konsantrasyonunda önemli değişkenlik yaratabilir. Böcek beslenmesi, mikrobiyal enfeksiyonlar gibi ekolojik koşullar, ikincil metabolitleri ve dolayısıyla bitkinin kimyasal bileşimini etkileyebilir. Ayrıca aynı bitkinin farklı kısımları (örneğin kökler, gövde ve yapraklar) farklı konsantrasyonlarda kimyasal bileşenler içerir. Aynı zamanda günlük değişimler (örneğin paklitaksel, afyon alkaloidleri) de bitkisel ilaçlardaki değişkenliğe neden olur. Bitkinin terapötik veya toksik bileşenleri, kullanılan bitki kısmına ve olgunluk aşamalarına bağlı olarak değişir. Farklı üretimlerden gelen ürünler önemli ölçüde değişir ve bitkinin kimyasal bileşimini etkileyen tüm faktörleri kontrol etmek mümkün değildir. Ayrıca, iddia edilen terapötik etkilerden sorumlu

bileşenler sıklıkla bilinmemektedir veya yalnızca kısmen açıklanmıştır. Bitkisel formülasyonların çoğu, özellikle geleneksel tıbbın klasik formülasyonları, poliherbaldir. Bu nedenle, kaliteli ilaçların etkin maddelerinin konsantrasyonuna göre değerlendirilmesi için ham maddenin ve bitkisel preparatların kendilerinin uygun şekilde standardizasyonu ve kalite kontrolü kalıcı olarak yapılmalıdır (Das vd., 2016, Shinde vd., 2023).

Çeşitli tıbbi bitkiler artık hayvancılıkta çeşitli üreme hastalıklarının tedavisinde daha pahalı hormonlara göre daha ucuz, daha etkili ve daha güvenli alternatifler olarak tanıtılıyor (Khade vd., 2011). Günümüzde veterinerler, halk sağlığı açısından önemli olan minimal yan etkileri ve süt kalıntıları nedeniyle antibiyotikler yerine bitkisel ilaçları, immünoterapiyi ve homeopatik tedavileri tercih etmektedir. Diğer yandan, bitkisel preparatlar ve bağışıklık düzenleyiciler, bağışıklık sistemini güçlendirme ve hastalık durumlarıyla mücadele etmek için vücudun doğal iyileşme sürecini geliştirme potansiyeline sahip olduğu bildirilmektedir (Kumar vd., 2018). Bitkilerde yaygın olarak bulunan birkaç fitokimyasal, alkaloidler, glikozitler, terpenler ve tanenler (ikincil metabolitler) dahil olmak üzere tıbbi faydalara sahiptir (Kujur vd., 2022). Fitogenler ve bitkiler, iltihabı azaltabilen ve hayvanın bağışıklığını korumaya yardımcı olabilen anti-inflamatuar ve immünomodülatör etkiler sunar. Fitogenler (büyüme faktörleri, enzimler, nükleik asitler, oligo elementler ve fitonutrientler açısından zengin genç bitkilerden elde edilen özler) ayrıca güçlü antimikrobiyal aktivite sunar, bu nedenle hayvanların üreme dönemlerinden önce, sırasında ve sonrasında üreme yolu enfeksiyonlarına karşı potansiyele sahiptir.

Fitoterapi terapötik özelliklere sahip olduğu bulunan bitkilerin incelenmesi ve uygulanmasıdır. Evcil hayvanlar için fitoterapi ile ilgili çok az kontrollü klinik deneme verisi vardır. Alan, alternatif tıpta kullanılan tüm bileşiklerin ayrıntılı olarak tartışılmasına izin vermez. Doğal maddelerin yutulmasından kaynaklanan olası olumlu ya da olumsuz reaksiyonlar genellikle insan verilerinden, diğer hayvan türlerinden ve bir bitki veya üründeki aktif kimyasallar hakkındaki bilgiden çıkarılır. Hem doğal hem de sentetik malzemelerin metabolizmasında potansiyel faydayı potansiyel riske göre değerlendirirken, veteriner hekimliğinin tüm yönlerinde olduğu gibi, tür farklılıklarını dikkate almak özellikle önemlidir (Iqbal ve Jabbar, 2010).

Farklı kültürler bitkisel tıbba farklı yaklaşımlar geliştirmiştir. Batılı bitki bilimi, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da bulunan bitkileri inceler; Çin bitki bilimi, Çin tıbbının geleneklerine ve uygulamalarına dayanır; Arap bitki bilmi Araplar, Mezopotamya, Yunanistan, Roma, Pers ve Hindistan'dan (veya hatta Çin'den) kaynaklanan eski tıbbi uygulamalara dayanır ve Hint bitki bilimi, Ayurveda tıbbının ilkelerine dayanır (Hoffmann, 2003, Pan vd., 2014). Çiftlik hayvanlarında çeşitli üreme bozukluklarının kontrolü ve tedavisi için belirli alanlarda yerel ve kabile toplulukları tarafından kullanılan geleneksel bitkisel ilaçları sistematik olarak tanımlamak ve incelemek için çok az ilgi gösterilmiştir (Perumal vd., 2013).

Bitki bazlı ilaçlar (doğal ilaçlar) doğrudan kullanılabilir, toplanıp kurutulabilir ve terapötik ajanlar (ham ilaçlar) olarak kullanılabilir veya çeşitli kimyasal işlemlerle ayrıştırılarak ilaç olarak kullanılan aktif maddeleri olabilir (Ramachandran ve Mehtani, 1990). Bitkiler veterinerlik pratiğinde çeşitli formlarda mevcuttur. Hayvancılık pratiğinde, çiğ öğütülmüş bitkiler en yaygın kullanılan ve ekonomik preparatlardır. Ayrıca en kısa raf ömrüne sahiptirler ve üretim veya son kullanma tarihi üretim tarihinden itibaren bir yıl içinde olacak şekilde satın alınmalıdır. Kurutulmuş veya taze bitkileri sıcak, kaynamayan suda demleyerek bir infüzyon veya çay yapılabilir. Dekoküyon, genellikle sert kökler için kullanılan, bitkileri yaklaşık 15 dakika kaynatarak veya kısık ateşte pişirerek yapılan bir preparattır. Bu son 2 preparat türü nispeten ucuzdur ancak bazı tat sorunlarına neden olabilir. Bir tentür, otsu bir materyalin aktif bileşenlerini çıkarmak için alkol veya gliserin kullanır. Bir tentür yapmak için gereken bitki miktarının artması nedeniyle, dozlamanın en pahalı yoludur (Harman, 2002). Geleneksel tıbbın özellikle bilinen bir avantajı, birbiriyle ilişkili hastalıklar için bütünsel tedavi sağlamasıdır (Grayson, 2011).

Fitogenler ve bitkiler, iltihabı azaltabilen ve hayvanın bağışıklığını korumaya yardımcı olabilen anti-inflamatuar ve immünomodülatör etkiler sunar. Fitogenler (büyüme faktörleri, enzimler, nükleik asitler, oligo elementler ve fitonutrientler açısından zengin genç bitkilerden elde edilen özler) ayrıca güçlü antimikrobiyal aktivite sunar, bu nedenle hayvanların üreme dönemlerinden önce, sırasında ve sonrasında üreme yolu enfeksiyonlarına karşı potansiyele sahiptir (Jahangir vd., 2022).

JİNEKOLOJİK HASTALIKLARIN BİTKİLERLE TEDAVİSİNE YÖNELİK VETERİNERLİK UYGULAMALARI

Anöstrus İçin Kullanılan Bitkiler

Alternatif ilaçlarla gerçek anöstrusun yönetimi için çeşitli yöntemler önerilmiştir.

Ficus bengalensis, Anethum sowa ve Asparagus racemosus kombinasyonu, kısırlıktan sorumlu fonksiyonel sapmalarda önemli bir rol oynayan steroidler/triterpenoidler içerir ve ayrıca steroidlerin diğer fitokimyasallarla birlikte varlığı nedeniyle fertilite için önemli olan olası bir sinerjistik rol oynar (Nagamani vd., 2012). İneklerde anöstrus, çemen otu (Trigonella foenum-graecum) tozu ile beslendiklerinde aşılabilir (Sarswat ve Purohit, 2020). Yaklaşık 2-3 kg olgunlaşmamış papaya (Carica papaya) meyvesi doğranır ve parçalar hayvana günde bir kez 4-5 gün boyunca yedirilerek hayvan kızgınlığa getirilir. Salatalık yaprakları hayvanı düzenli kızgınlığa getirmek için beslenir. Aegele marmelos (bili yaprakları) anöstrus sorununu aşmak için hayvanlara 6-7 gün boyunca beslenir. Leptadenia reticulate, ve Couroupita guianesis aynı amaç içindir. Bambu yapraklarının

beslenmesi sığırları düzenli kızgınlığa getirir. Jüt bitkisinin yapraklarının beslenmesi (yaklaşık 2-2,5 kg) hayvanda kızgınlığı oluşturur. Mann ağacının yapraklarının beslenmesi (yaklaşık 15-20 kg) anöstrus durumunun üstesinden gelebilir. Anöstrus tedavisi için 1-2 gün boyunca 6-8 saat arayla günde iki kez karabiber (10 tane) ve vanghuchi (20-25) karışımı verilir. İpek pamuk ağacının yaprakları fermente edilmiş haşlanmış pirinç suyuyla birlikte toz haline getirilir ve özüt fertilite sorunlarına çare olarak ineklere yaklaşık 500 ml, günde 3 defa, 3 gün boyunca oral yoldan verilir. Dudheli baklaları (Pergularia daemia) anöstrus tedavisinde kullanılır. Bhilama'nın (Semecarpus anacardium) üç ila dört tohumu veya meyvesi, kızgınlığa girmediği veya başarılı bir şekilde gebe kalamadığı 3-4 gün boyunca hayvana her gün yedirilir (Perumal vd., 2013). Alchemilla vulgaris hayvanlarda östrusun teşvik edilmesinde kullanılır. Senecio vulgaris (ragwort) da benzer bir etkiye sahiptir (El Mahdy vd., 2019). Aegle marmelos ve Murraya koenigii özleri keçi ve mandalarda kızgınlığı indüklediği gözlemlemiştir (Adamou vd., 2023). Acacia nilotica subsp Indica'nın sakızı, Basella alba'nın yaprak ezmesi, Boerhavia diffusa, Oxalis corniculata ve Centella asiatica'nın bütün bitkisi, Brassica napus tohumunun yağı, Corchorus capsularis'in kurutulmuş çiçeği, Ficus benghalensis ve Ziziphus mauritiana'nın kökü, Mimosa pudica'nın yaprağı ve Musa paradsiaca ve Saccharum officinarum viskisi hayvanlarda plasenta tutulmasını tedavi etmek için kullanılmaktadır (Kumar ve Bharati, 2013).

Repeat breeder

Cyperus rotundus, Moringa pterygosperma yumruları, Zingiber officinale rizomu ve Allium cepa'dan oluşan çoklu bitkisel bir formül, doğum sonrası sorunları olan süt ineklerine oral yoldan uygulandığında, inaktif yumurtalık aktivitesini yeniden başlatarak, östrus ve luteal aktiviteyi indükleyerek, P4 konsantrasyonlarını artırarak ve süt ineklerinde gebe kalma oranını artırarak olumlu bir etki göstermiştir. Çörek otu (Siyah kimyon /Nigella sativa), repeat breederler için potansiyel bir bitkisel ilaç olarak araştırılmıştır. 60 gün boyunca siyah kimyon uygulamasının tekrar üreyen ineklerde gebe kalma oranını önemli ölçüde artırdığı belirtilmiştir (Jahangir vd., 2022). M. koenigii yaprakları süt ineklerinde repeat breederi tedavi etmek için kullanılmış ve %80 oranında etkili olduğu bulunmuştur (Hegde vd., 2002). Juniperus sabina (ardıç), rahim kasılmalarına ve plasentanın atılmasına neden olabilir. Ayrıca, kaynatılmış Chelidonium majus, plasentanın çıkarılması için ineklere uygulanabilir. Malva sylvestris L. (ebegümeci) plasenta atılımı üzerinde etkilidir (El Mahdy vd., 2019).

Retensiyo sekundinaryum (atılmayan plasenta) için kullanılan bitkiler

Herba leonuri, Angelicae sinensis Radix, Flos carthami, Myrrha ve Rhizoma cyperi'nin birleşiminden elde edilen bitkisel tentür, %70 etanol ile 0,5 g ham ot/ml konsantrasyonuna kadar süzülerek elde edildiğinde, tutulan fetal zarın atılmasını kolaylaştırdığı belirtilmektedir(Cui vd., 2014). Shang Hua Tang'ın (Angelica sinensis, 120,0 g; Ligusticum chuanxiong, 45,0 g;

Prunus persica, 30,0 g; Zingiber officinale, 10,0 g; ve Glycyrrhiza uralensis, 10,0 g) bitkisel formülü, 600 kg vücut ağırlığındaki ineklere tek doz olarak uygulandığında (kg vücut ağırlığı başına 0,36 g ham ilaca eşit) atılmayan plasenta sıklığını azaltmada yararlı etkiler oluşturmaktadır. Doğumdan sonra plasentanın kolayca atılması için yaklaşık 2 kg inci darı (Pennisetum americanum) tanesi, 100 gr çemen otu (methi / Trigonella foenum-graecum) tohumu, 50 gr asalio (Lepidium sativum), 25 gr suva (Anethum graveolens) ve 500 gr jiggery bir saat suda kaynatılır. Pişmiş yem (soğutulduktan sonra) doğumdan sonra ineğe veya mandaya verilir. Plasenta, bu işlemden 2-3 saat sonra dışarı atılır (Puhle Japheth ve Kumaresan, 2020). Perumal vd., 2013).

Kekik (Thymus sepillum), yıldız otu (Helonias kökü) atılmayan plasentayı attırıcı özelliğine sahiptir. Nohut ununun ayran (rabri) ile karıştırılmasının, atılmayan fetal zarın atılmasına yardımcı olduğu saptanmıştır. Symphytum officinale L., Hedera helix (commonivy) ve Alchemilla vulgaris, plasenta retansiyonu durumlarında yemle karışım halinde uygulanır (Lans vd., 2007). Malva sylvestris L. (ebegümeci) plasenta atılımı üzerinde etkilidir (El Mahdy vd., 2019). Juniperus sabina, rahim kasılmalarına ve plasentanın atılmasına neden olabilir (Bartha vd., 2015). Ayrıca, Chelidonium majus'un kaynatılması, plasentanın çıkarılması için ineklere uygulanabilir (Vlková vd., 2015).

Endometrit için kullanılan bitkiler

Tinospora cordifolia (Giloy)'lar, repeat breeder ineklerde endometritisin tedavisi için kullanılabilen bir immünomodülatör, antibakteriyel, antiinflamatuar ve antienfektif özelliklere sahip ilaçtır. Tinospora cordifolia'nın sulu ekstraktlarından 50 ml'yi (toplam doz 3000 mg) 3 ardışık gün boyunca endometritik ineklere uygulanmasıyla %66,67 iyileşme oranı elde edilmiştir (Kumar vd., 2004). Gunnera perpensa büyük ölçüde uterotonik aktivitesine bağlı olarak endometritis ve ilişkili rahatsızlıkların tedavisinde uygulanmaktadır (Sharma vd., 2018). Benzer şekilde, örneğin Tinospora cordi folia (Kumar vd., 2004) ve Withania somnifera (Kumar, 2016) gibi şifalı bitkiler süt ineklerinde endometritis tedavisinde kullanılmıştır. Subklinik endometritisli ineklerin sarımsak, Ashwagandha ve zerdeçal özütü karışımıyla tedavisinden olumlu sonuçlar alınmıştır (Kumar vd., 2018). Sarımsak (garlic), endometrit tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Subklinik endometritisli ineklerin sarımsak özütü ile tedavisinin bakteri yükünde önemli bir azalmaya, iyileşme ve gebe kalma oranında artışa yol açtığı bildirilmiştir (Yildiz, 2016). Gözlemlenen iyileşme, sarımsağın antioksidan, geniş spektrumlu antibakteriyel ve iyi immünomodülatör özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir.

Klinik endometrik ineklerde Nigella sativanın terapötik değeri olduğu belirtilmiştir. Antimikrobiyal, antioksidan ve antiinflamatuar etkileri nedeniyle klinik endometritik ineklerde kullanılabileceği önerilmiştir (Yildiz ve Balikci, 2016).

Azadirachta indica'nın (neem) hidroalkolik ve hidroasetonik özlerinin, repeat breederli melez ineklerde endometrit üzerinde güçlü bağışıklık düzenleyici ve terapötik etkinliği bulunmaktadır. Neem, endometritik ineklerin tedavisinde tatmin edici sonuçlarla kullanılmıştır. Neem yağı ile tedavinin endometritik ineklerde uterus patojenlerinde ciddi azalma ve gebe kalma oranında artışa neden olduğu bildirmiştir (Kumar vd., 2013).

SONUÇ

Hayvan sahipleri tarafından genital hastalıklarda yaygın olarak kullanılan ve sağlık profesyonelleri tarafından önerilen tamamlayıcı tedavi yöntem ve ürünleri için etkililik çalışmalarına ihtiyaç vardır. Jinekolojik yönüyle tamamlayıcı tedavi yaklaşımlarının iyi kanıtlanmış faydalı etkilerinin belirlenmesi teriyogenolojide önemli kayıplara yol açan çeşitli rahatsızlıkların önlenmesi ya da tedavisi açısından fayda sağlayabilir. Bu, yalnızca hayvan sağlığını ve üretimi iyileştirmekle kalmayacak, aynı zamanda çiftçilerin antibiyotik direnci gelişiminin yanı sıra tedaviyle ilgili maliyetleri de azaltmalarına yardımcı olacaktır.

REFERANSLAR

Adamou, A. K. O. U. R. K. I., Saley, K. A. R. I. M., Mamane, S. A. N. I., ve Iss, C. H. A. I. B. O. U. (2023). Comparative study of heat induction in the red goat of Maradi by the use of extracts of local plant species. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, *17*(2), 793-799.

Bartha, S. G., Quave, C. L., Balogh, L., ve Papp, N. (2015). Ethnoveterinary practices of covasna county, transylvania, Romania. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, *11*, 1-22.

Chan, W. W., Chen, K. Y., Liu, H., Wu, L. S., ve Lin, J. H. (2001). Acupuncture for general veterinary practice. *Journal of Veterinary Medical Science*, *63*(10), 1057-1062.

Cui, D., Li, J., Wang, X., Xie, J., Zhang, K., Wang, X., Zhang, J., Wang, L., Qin, Z ve Yang, Z. (2014). Efficacy of herbal tincture as treatment option for retained placenta in dairy cows. *Animal reproduction science*, *145*(1-2), 23-28.

Das, D. R., Sachan, A. K., Vishnoi, G., Shuaib, M., ve Imtiyaz, M. (2016). A review on surveillance of herbal medicines. *International Journal of Phytopharmacy*, *7*, 68-72.

de Oliveira, N. J. F., Martins, E. I. S., Crocomo, L. F., Rodrigues, A. O., Mendes, M. T., ve da Silveira, E. (2024). The efficacy of acupuncture in animals–Part 2 Considerations about indications, comparative studies, safety and adverse effects, legal regulations and integration with other complementary therapies. *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*, *7*(4), e74372-e74372.

Dewey, C. W., ve Xie, H. (2021). The scientific basis of acupuncture for veterinary pain management: A review based on relevant literature from the last two decades. *Open Veterinary Journal*, *11*(2), 203-209.

Domingues, K., Franco, N. H., Rodrigues, I., Stilwell, G., ve Magalhães-Sant'Ana, M. (2022). Bibliometric trend analysis of non-conventional (alternative) therapies in veterinary research. Veterinary Quarterly, 42(1), 192-198.

El Mahdy, C., Popescu, S., Borda, C., ve Blaga Petrean, A. (2019). Plants Used in Ethnoveterinary Medicine in Cows. A Review. *Bulletin of the University of Agricultural Sciences ve Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science ve Biotechnologies*, *76* (2). 61-76.

Grayson, M. (2011). Traditional asian medicine. *Nature*, *480*(7378), 81-81.

Harman, J. (2002). The toxicology of herbs in equine practice. *Clinical Techniques in Equine Practice*, *1*(2), 74-80.

Hoffmann, D. (2003). *Medical herbalism: the science and practice of herbal medicine*. Healing Arts Press: Rochester, NY, USA

Iqbal, Z., ve Jabbar, A. (2010). Inventory of traditional veterinary botanicals from around the World. In (ed.) Katerere D.R. and Luseba D. *Ethnoveterinary Botanical Medicine: Herbal Medicines for Animal Health. CRC Press: Taylor and Francis Group, Boca raton*, 125-164.

Jahangir, M. A., Bilal, M., Bilal, N., Iqbal, M. F., Hassan, M. U., ve Fiaz, M. (2022). Phytogenic feed additives as an alternative to control postpartum problems in organic dairy farming. *Journal of Animal Republic*, *1*(1), 13-22.

Keller, P., Hudders, L., ve Decloedt, A. (2024). Flemish equine veterinarians' perceptions on the use of and client communication about complementary and alternative veterinary medicine. Equine Veterinary Journal, 56(3), 535-543.

Keller, P., Vanwesenbeeck, I., Hudders, L., ve Decloedt, A. (2021). Horse owners' attitudes towards and motivators for using complementary and alternative veterinary medicine. *Veterinary Record*, *189*(2), e303.

Khade, N. B., Patel, D. M., Naikoo, M., Dhami, A. J., Sarvaiya, N. P., ve Gohel, M. M. (2011). Estrus induction in pubertal anestrus Gir heifers using different hormone protocols. *Indian Journal of Field Veterinarians (The)*, *7*(1), 4-8.

Kothbauer, O. (1990). Über die akupunktur und neuraltherapie bei fruchtbarkeitsstörungen des weiblichen Rindes. *Tierärztl Umschau*, *45*, 225-236.

Kujur, A., Srivastava, N., ve Jasrotia, N. (2022). The Role of Medicinal Plants in Domestic Animals and Estrus Induction with Particular Reference to Aegle marmelos and Murraya Koenigii. Animal Reproduction Update, 2(1). 56-62.

Kumar, A., Gupta, H. P., ve Prasad, S. (2013). Studies on the immunomodulatory and therapeutic efficacy of neem (azadirachta indica) on endometritis in repeat breeding crossbred cows. *The Indian Journal of Animal Reproduction*, *34*(2), 1-5.

Kumar, A., Katiyar, R., Ahmad, S. F., Balamurugan, B., Deepak, D., ve Prasad, J. K. (2018). Current treatment aspects of bovine reproductive disorders. *Theriogenology Insight-An International Journal of Reproduction in all Animals*, *8*(3), 101-109.

Kumar, P., Srivastava, S. K., Rawat, M., Yadav, M. C., ve Kumar, H. (2004). Effect of certain immunomodulators on uterine infections and fertility in post partum buffaloes. *Asian-australasian Journal of Animal sciences*, *17*(7), 930-935.

Kumar, R. (2016). *Studies on the immunomodulatory and therapeutic efficacy of Ashwagandha (Withania Somnifera), Garlic (Allium Sativum) and turmeric (Curcuma longa) on endometritic repeat breeding crossbred cows* (Doctoral dissertation, thesis submitted to the Birsa Agricultural University, Kanke, Ranchi, Jharkhand).)

Kumar, R., ve Bharati, K. A. (2013). New claims in folk veterinary medicines from Uttar Pradesh, India. *Journal of ethnopharmacology*, *146*(2), 581-593.

Kumar, R., Sinha, M. P., Kumar, A., Kurmi, D. J., ve Chaudhary, P. K. (2018). Management of endometritic repeat breeding crossbred cow with herbal extract to improve the conception rate. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, *7*, 4621-4626.

Lans, C., Turner, N., Khan, T., Brauer, G., ve Boepple, W. (2007). Ethnoveterinary medicines used for ruminants in British Columbia, Canada. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, *3*, 1-22.

Lim, T. K., Ma, Y., Berger, F., ve Litscher, G. (2018). Acupuncture and neural mechanism in the management of low back pain—an update. *Medicines*, *5*(3), 63.

Lin, J. H., Chan, W. W. ve Wu, L. S. (2001). Acupuncture for reproductive disorders. pp. 261–267. In: Veterinary Acupuncture, 2nd ed. (Schoen, A. M. ed.), Mosby Inc., U.S.A.

Lin, J. H., Chen, W. W., ve Wu, L. S. (2003). Acupuncture treatments for animal reproductive disorders. *WebJournal of Acupuncture*. 1540-1543.

Lin, J. H., Kaphle, K., Wu, L. S., Yang, N. Y. J., Lu, G., Yu, C., Yamada, H., ve Rogers, P. A. M. (2003). Sustainable veterinary medicine for the new era. *Revue scientifique et technique-Office international des épizooties*, *22*(3), 949-964.

Lu, K., ve Javernick, L. (2021). Acupuncture and herbals in equine reproduction. *Clinical Theriogenology*, *13*(3), 255-259.

Moreira, D. D. L., Teixeira, S. S., Monteiro, M. H. D., De-Oliveira, A. C. A., ve Paumgartten, F. J. (2014). Traditional use and safety of herbal medicines. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, *24*(2), 248-257.

Munaeni, W., Mainassy, M. C., Puspitasari, D., Susanti, L., Endriyatno, N. C., Yuniastuti, A., Wiradnyani, N. K., Fauziah, P. N., Achmad, A. F., Rohmah, M. K., Rahaman, I. F., Yulianti, R., Cesa, F. Y., ve Hendra, G. A. (2022). *Perkembangan Dan Manfaat Obat Herbal Sebagai Fitoterapi*. Tohar Media.

Nagamani, N., Suresh, J., Ahuja, J., ve Reddy, V. (2012). Comparative phytochemical screening of Vatashunga, Shatavari and Shatapushpa claimed for Prajasthapana activity. *Annals of Biological Research 3* (3) 1294-1304.

Pan, S. Y., Litscher, G., Gao, S. H., Zhou, S. F., Yu, Z. L., Chen, H. Q., Zhang, S. F., Tang, M. K., Sun, J. N. ve Ko, K. M. (2014). Historical perspective of traditional indigenous medical practices: the current renaissance and conservation of herbal resources. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2014*(1), 525340.

Perumal, P., Veeraselvam, M., ve Nahak, A. K. (2013). Herbal treatment in animal reproduction. *International journal of Bio-resource and Stress Management*, *4*(3), 460-467.

Puhle Japheth, K., ve Kumaresan, A. (2020) Usage of Herbs And Spices in Ethno-Veterinary Practice: A Review *Journal of Indian Veterinary Association*, 18, (1) 18-34.;

Ramachandran, K. A. M. A. L. A., ve Mehtani, S. A. N. T. O. S. H. (1990). Ayurvedic drugs-the need for current identity. *Journal of Research and Education in Indian Medicine*, *9*(1), 1-3.

Ramey, D. W., ve Rollin, B. E. (2008) Complementary and alternative veterinary medicine considered. John Wiley ve Sons.

Rates, S. M. K. (2001). Plants as source of drugs. *Toxicon*, *39*(5), 603-613.

Sachan, A. K., Vishnoi, G., ve Kumar, R. (2016). Need of standardization of herbal medicines in modern era. *International Journal of Phytomedicine*, *8*(3), 300-307.

Sarswat, C. S., ve Purohit, G. N. (2020). Use of ethno-veterinary medicine for therapy of reproductive disorders in cattle. *J Entomol Zool Stud*, *8*, 1006-16.

Scanlan, N. (2024). Complementary medicine for veterinary technicians and nurses. John Wiley ve Sons.

Sharma, P., Srivastava, S., Kumar, R., ve Singh, V. B. (2018). Phytotherapy: An alternative low cost therapeutic management of endometritis in dairy animals: A review**.** I*nternational Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* , *7*, 4581-4591..

Shinde, M., Bais, S. K., ve Devmare, D. (2023). Review on standardization of herbal drug and formulation. *International Journal of Pharmacognosy and Life Science*, 4(1): 20-24.

Vlková, M., Kubátová, E., Šlechta, P., ve Polesný, Z. (2015). Traditional use of plants by the disappearing Czech diaspora in Romanian Banat. *Scientia agriculturae bohemica*, *46*(2), 49-56.

Xie, H., ve Preast, V. (2007). *Xie's veterinary acupuncture*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK.

Yildiz, A. (2016). Effect of intrauterine Allium sativum extract on recovery and conception rate in dairy cows with subclinical endometritis. *Indian Journal of Animal Sciences*, *86*, 154-157.

Yildiz, A., ve Balikci, E. (2016). Antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activity of Nigella sativa in clinically endometritic cows. *Journal of Applied Animal Research*, *44*(1), 431-435.

Zhang, R., Lao, L., Ren, K., ve Berman, B. M. (2014). Mechanisms of acupuncture–electroacupuncture on persistent pain. Anesthesiology, 120(2), 482-503.

Zhou, W., ve Benharash, P. (2014). Effects and mechanisms of acupuncture based on the principle of meridians. *Journal of acupuncture and meridian studies*, *7*(4), 190-193.

Bütün Yönleri ile Birinci Kromozom

Erdal TUNÇ[1]

[1]Prof. Dr. Erdal TUNÇ. Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, erdaltunc@artuklu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-4964-1004

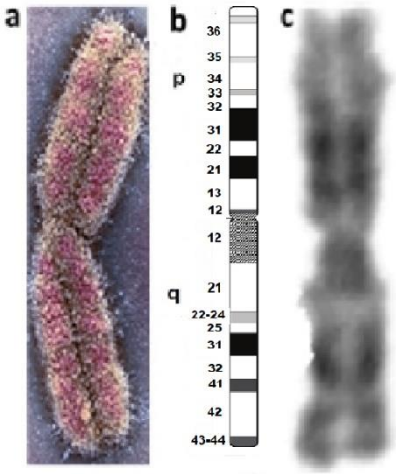
ÖZET

Birinci kromozom median görünümlü veya metasentrik bir kromozom olup, fiziksel olarak insan genomunun en büyük (246 Mb büyüklüğündeki DNA) parçasını oluşturmaktadır. Gence zengin bir kompozisyona sahip olan birinci kromozom çok sayıda gen ve psödogen içermektedir. Çeşitli delesyon ve duplikasyonları/parsiyel trizomileri farklı sendromlarla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromlar/hastalıklar arasında 1p36 delesyon sendromu, Trombositppeni - radiyus yokluğu (TAR) sendromu, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Gaucher hastalığı, Stargardt hastalığı ve Charcot–Marie–Tooth hastalığının çeşitli tipleri öne çıkmaktadırlar. Çeşitli kanser olgularında birinci kromozomda materyal kaybı veya artışı şeklinde yeniden düzenlenmelere rastlanabilmektedir. Birinci kromozomun 1qh ve sekonder darlık bölgelerinde doğal varyasyonlar görülebilmektedir. Evrimsel olarak öteriyan memelilerde (geniş plasentalı memeliler grubu) olduğu gibi korunmuş olduğu düşünülen insan birinci kromozomunun iki ana kısımdan oluştuğu düşünülmektedir. Birinci kısım 1q21.3-pter arası bölgeye karşılık gelmektedir. İkinci kısım ise uzun kolun geri kalan bölgeleri içermektedir (1q21.3-qter). Genomumuzu oluşturan en büyük DNA parçası olarak birinci kromozomun bütün yönleriyle (fiziksel özellikleri, varyantları, gen kompozisyonu, evrimi) anlaşılması ve özellikle hastalıklarla olan ilişkisinin ortaya konması tıbbi tanı açıdan da büyük önem arz etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Birinci Kromozom, Delesyon, Duplikasyon, Sendrom, Kanser, Evrim.

BİRİNCİ KROMOZOMUN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Birinci kromozom insan genomundaki en büyük kromozomdur, Uzunluğu yaklaşık 246 Mb'dır (bazı kaynaklarda 249 Mb olarak verilmiştir) ve fiziksel büyüklük olarak (içerdiği nükleotit çifti) insan hücresindeki genetik materyalin yaklaşık % 8'ine karşılık gelmektedir (https://chromodisorder.org/; https://vega.archive.ensembl.org/; https://grch37.ensembl.org/) Sentromer pozisyonuna göre yapılan sınıflandırmada metasentrik ya da median görünümlü bir kromozomdur (Şekil 1). Uzun ve kısa kolları birbirine eşit olup, uzunlukları yaklaşık 125 Mb büyüklüğündedir (https://chromodisorder.org/). Çeşitli kaynaklar değişik rakamlar vermekler birlikte (https://www.wikidoc.org/), Ensembl 111'in Ocak 2024 (GRCh38.p14) verilerine göre gence zengin kabul edilen bu kromozomun üzerinde 2000'nin üzerinde kodlama yapan gen, 2300 civarında kodlama yapmayan gen ve 1200'ün üzerinde psödogen bulunmaktadır (https://jan2024.archive.ensembl.org/;https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22266/; Gregory vd. 2006].



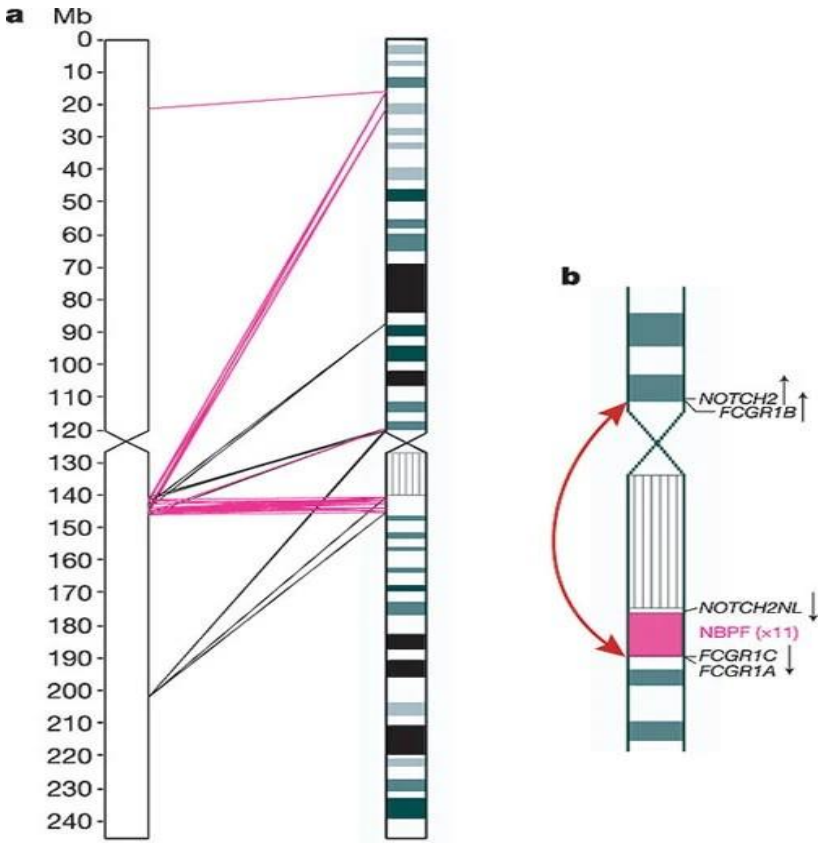
Şekil 1. **a)** Birinci kromozomun taramalı elektron mikroskobu mikrografı (renklendirilmiş) (https://sciencephotogallery.com/). **b)** Birinci kromozomun diagramatik temsili (idiogramı): (https://atlasgeneticsoncology.org/chromosome-iscn/1'den uyarlanmıştır. **c)** GTG bantlanmış birinci kromozomun ışık mikroskobunda çekilmiş görüntüsü (görüntünün alınmasında cytovision software kullanılmıştır).

Birinci kromozomun üzerinde bulunan yüzlerce gen mental fonksiyonlarda ve organların oluşumunda rol almaktadırlar. Bu genlerdeki delesyon veya duplikasyonlar çoklu anomalilere yol açmaktadırlar (https://chromodisorder.org/). Birinci kromozom üzerinde 800,000 fazla tek nükleotid polimorfizm bölgesi (single nucleotide polymorphsims, SNPs) tespit edilmiştir. Bu SNPlerin 7,917 tanesinin protein kodlama bölgelerinin içinde oldukları tespit edilmiştir. Yine bu SNPlerden 90 tanesinin erken stop kodonu oluşturdukları ve bu halleriyle 88 genin olması gerekenden kısa (truncated) protein dizileri kodlamalarına yol açtıkları belirlenmiştir. SNPlerin yol açtıkları olması gerekenden kısa protein dizilerinin 15 kadarının hastalıklarla ilişkili oldukları da saptanmıştır.

Birinci kromozom kollarının telomerlerine yakın bölgelerinde rekombinasyon oranı daha yüksektir. q kolunun heterokromatik bölgesinde, yine p kolunun sentromer bölgesinde rekombinasyon oranı en düşüktür. p kolunun sentromer bölgesi için rekombinasyon oranı erkeklerde her Mb başına 0.04 cM iken kadınlar için bu oran her Mb başına 0.77 cM'dır. q kolunun heterokromatin bölgesi için rekombinasyon oranı erkeklerde her Mb başına 0.04 cM iken kadınlarda bu oran her Mb başına 0.31 cM'dır. Kromozomun p ve q kollarının telomer (1ptel ve 1qtel) bölgeleri dışarıda bırakıldığında kadınlardaki rekombinasyon oranı (1,43 cM), erkeklerdeki rekombinasyon oranından (0,82 cM) daha yüksektir. Cinsiyetler ortalaması alınmış rekombinasyon oranı her

Mb başına 1,13 cM olarak hesaplanmıştır ve bu oranın tüm genom için hesaplanmış ortalama rekombinasyon oranına eşit olduğu görülmüştür. Birinci kromozom üzerinde rekombinasyona eğilimli hotspot bölgeler bulunmaktadır. Gen ve G+C içeriği bakımından zengin dizi yapısına sahip bölgelerde rekombinasyon oranı daha yüksek bulunmuştur. Rekombinasyon hotspotlarının aktif genlere yakın konumlandıkları, ancak gen dizilerinin içerisinde yer alan hotspotların baskılandıkları/inaktif hale geçirildikleri tespit edilmiştir.

1q21.1 bölgesinde 5 Mb'lık bölge karmaşık intrakromozomal duplikasyon paterni göstermektedir. Bu bölgenin duplike parçaları 1p36.13 ve 1p12 bölgelerinde tespit edilmiştir. Bunun dışında kromozom üzerindeki genleri oluşturan tekrar eden gen dizileri, bir gene ait exon veya intron tekrarları/duplikasyonları bulunmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Birinci kromozomda tespit edilmiş intrakromozomal segmental duplikasyonlar. **a)** 1q21.1 bölgesinin içinde ve bu bölge ile kromozomun diğer bölgeleri arasındaki segmental duplikasyonlar tespit edilmiştir. Pembe çizgiler nöroblastoma kırılma noktası gen ailesi (neuroblastoma breakpoint family, NBPF) üyelerini içeren duplikasyonları göstermektedir. Üç NBPF geni duplike olarak 1p13 bölgesinde bulunmaktadırlar.

b) Birinci kromozomun kısa ve uzun kollarının proksimal bölgelerini (1p13.3–1q23.1) kapsayan bölümünün genişletilmiş hali. Kafesli kutu yapısı, 1q'daki heterokromatin tabiatındaki kromozomal materyal blok yapısını temsil etmektedir. Şekilde NOTCH2, NOTCH2NL, FCGR1A, B ve C genlerinin konumları gösterilmiştir, oklar genlerin transkripsiyon yönlerine işaret etmektedir. NBPF gen ailesinin 11 üyesi pembe kutu bölgesinde yer almaktadır. Kırmızı ok, insan soyunun ortaya çıkışı sürecinde NOTCH2 ve FCGR1 genlerinin duplikasyonlarına müteakip meydana geldiği varsayılan perisentrik inversiyonu göstermektedir (Gregory et al., 2006).

(Gregory vd. 2006) İlave olarak birinci kromozom üzerinde 13 frajil bölge, bir transpozisyon elemanı ve bir de virüs integrasyon bölgesinin varlığı rapor edilmiştir. (https://web.archive.org/). Bu bölümde birinci kromozomun genel fiziksel özellikleri, gen kompozisyonu, üzerinde tespit edilmiş olan sitogenetik yeniden düzenlenmeler, tıbbi açıdan önemi (çeşitli hastalıklarla ve kanserlelerle olan ilişkisi), polimorfik varyantları ve evrimi hakkında bilgi verilmesi hedeflenmiştir.

BİRİNCİ KROMOZOMUN TIBBİ AÇIDAN ÖNEMİ

Birinci kromozom fiziksel olarak büyük bir kromozomdur üzerinde çok sayıda gen taşımaktadır. Bundan dolayı birinci kromozomun sayısal anomalileri yaşamla bağdaşmaz, intra-uterin dönemde ölüme neden olurlar (Leitão vd. 2022; https://chromodisorder.org/). Buna karşın birinci kromozomda sitogenetik düzeyde değişikliklere sıklıkla rastlanmaktadır. Özellikle bu kromozomun p kolundaki kromatin kayıpları veya q kolundaki genetik materyal kazanımları, kanserle ilişkili en sık görülen kromozom anomalileri arasındadır. p kolunun terminal ve interstisyel delesyonları zeka geriliği sendromları ile ilişkilidirler. (Gregory vd. 2006). Günümüzde FISH (fluorescent in situ hybridization) ve CGH (comparative genomic hybridization) gibi moleküler sitogenetik yöntemler ile birinci kromozom üzerindeki çok küçük delesyon ve duplikasyonlar tespit edilebilmektedir. Bu şekilde mikrodelesyon ve mikroduplikasyon sendromlarına tanı konabilmektedir (https://chromodisorder.org/). Birinci kromozom ile ilişkili sendromlar/ hastalıklar insan genomunun önemli noktaları (human genome landmarks) adlı posterde verilmiştir (https://doe-humangenomeproject.ornl.gov/chromosome-viewer/). Bu güne kadar 350'nin üzerinde mendeliyen hastalık birinci kromozom ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıklar arasında Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Charcot–Marie–Tooth hastalığının çeşitli tipleri, Gaucher hastalığı, Stargardt hastalığı, Duffy kan grubu geni (sıtma yatkınlık geni) sayılabilir. (Gregory vd. 2006).

Çeşitli Hastalıklarla İlişkilendirilmiş Birinci Kromozom Delesyonları

Birinci kromozomda görülen başlıca delesyonlar 1p36, 1q21.1 ve 1q43q44 delesyonlarıdır. 1p36 delesyonu 1p delesyon olgularının yaklaşık % 80'ini oluşturmaktadır. Bu bölgeler dışında delesyonlara oldukça nadir rastlanmaktadır ve bu nadir delesyonları medikal durumlarla ilişkilendirmek de oldukça zordur (https://chromodisorder.org/).

Birinci kromozomun p kolu delesyonları (1p delesyonları)

1p36 delesyonu (1p36 delesyon sendromu): 1p36 sendromu insanlarda görülen en yaygın terminal delesyon sendromudur (Leitão vd. 2022). Birinci kromozomun p36 segmenti yaklaşık olarak 38 Mb büyüklüğünde büyükçe bir segmenttir. Çoğu olguda p36 segmentinin distal kısmındaki 3-4 Mb'lık bölge delesyona uğramaktadır. Standart sitogenetik yöntem ile tanı konulamayan, del(1)(p36.2) ve del(1)(p36.22) gibi küçük delesyonlara FISH ve CGH yöntemleri ile tanı konabilmektedir. p36 segment delesyonlarının % 10 kadarı interstisyal delesyon şeklindedir. İlginç olarak p36 segmentinde meydana gelen farklı delesyonların benzer klinik belirtilere yol açtıkları ve delesyona uğrayan segmentin büyüklüğü ile ortaya çıkan sendromik etkinin şiddeti arasında güçlü bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. Bu durumda, ortaya çıkan sendromik etkinin kayıp genlerden ziyade meydana gelen pozisyonel yeniden düzenlemeden kaynaklandığı izlenimini vermektedir.

1p36 delesyon sendromu ile doğan bebekler komplikasyonsuz normal gebelik süreci sonunda dünyaya gelmektedirler. Bu sendromla doğan kişilerde kadın/erkek oranı 2/1 şeklindedir. Genelde küçük doğarlar, vakaların çoğunda brakisefali görülür, sonradan mikrosefali gelişir. Sendromun yüz bulguları arasında derin yerleşimli gözler, uzun filtrum, geniş burun kökü gibi bulgular sayılabilir. Yine kısa parmak ve kısa/küt ayaklar sendromun diğer belirtilerini oluştururlar. Ön bıngıldakları geç kapanır, göz ve işitme problemleri yaşarlar. Bazı olgularda iskelet anomalileri ve skolyoz görülebilir. Dahili organ kusuru olarak en sık kalp kusurlarına rastlanır. Kardiyomiyopati, septum kusurları ve aort stenozu önemli kalp kusurları olarak bu tip olgularda görülmektedirler. Nadir olarak böbrek ve beyin anomalilerine rastlanır. Yine bu sendrom hastalarında hipotiroidizm görülebilmektedir. Bu olguların yarısından fazlasında nöbet geçirme görülür. Entelektüel ve gelişimsel gerilik görülür. Davranış ve konuşma ile ilgili güçlükleri yaşla birlikte artış gösterir.

1p32.1 delesyonu: Moleküler sitogenetik yöntemlerin kullanılmaya başlanması ile birlikte çok sayıda mikrodelesyon ve mikroduplikasyon sendromuna tanı konulmuştur. 1p32.1 delesyonu da bunlardan biridir. Bu delesyon genelde daha proksimalde (sentromere daha yakın) 1p31.3 bölgesindeki ve daha distalde (sentromere daha uzak) 1p32.2 bölgelerindeki delesyonlarla birlikte görülür. Bu delesyonu taşıyan olgularda fenotipik belirti olarak beynin önemli bir parçası olan korpus kallozum ya hipoplastiktir ya da yoktur. Hidrosefali, nöbet geçirme, konjenital kalp kusurları, yarık damak diğer rastlanabilen fenotipik bulguları oluşturmaktadır.

Birinci kromozomun q kolu delesyonları (1q delesyonları)

1q21.1 delesyonu: 1q21.1 bölgesi yaklaşık olarak 4 Mb büyüklüğünde küçük bir bölgedir. 1q21.1 delesyonu moleküler siteogenetik yöntemler ile tanımlanmıştır. Bu bölgede meydan gelen yaklaşık 350 kb'lık delesyon, TAR (Thrombocytopenia–Absent Radius) sendromuna yol açmaktadır. Bu sendromun ana belirtisi adından da anlaşılacağı üzere trombositopenidir, bazı durumlarda trombositopeniye lökopeni de eşlik etmektedir. Yine bu hastalarda radyal kemikler yoktur. Bazı olgularda hasta kişinin sağlıklı aile üyelerinde de bu delesyona rastlanabilmektedir, buna göre TAR sendromunun gelişimi için delesyonun varlığı gereklidir, ancak yeter şart değildir. 1q21.1 bölgesinde meydan gelen başka bir diğer delesyon ise, TAR sendromuna yol açan delesyona göre daha büyük (1.0 ile 1.9 Mb büyüklüğünde) bir delesyondur ve 1q21.1 bölgesinin daha distal kısmında meydana gelmektedir. Distal 1q21.1 delesyon sendromlu olgularda hafif mikrosefali, yüz anomalileri, konjenital kalp kusurları, polidaktili gibi bulgulara, olguların bir kısmında çeşitli kombinasyonlarda rastlanabilmektedir. Yine bu olgularda pilorik stenoz, yarık damak, böbrek yokluğu, hidronefroz, nöbet geçirme, otizm ve şizofreni bulgularına da rastlanabilmektedir. Olguların ancak % 25'i ailesel geçiş gösterir, çoğu de novo olarak ortaya çıkar. Delesyonu taşıyan sağlıklı aile bireylerinde kayıp bölgeyi kompanse eden (örten) diğer homolog bölgenin etkisinden söz edilebilir.

1q43–q44 delesyonları: Birinci kromozomun q43 ve q44 segmentleri her biri yaklaşık 6 Mb büyüklüğündedir. Birinci kromozomun q kolunun en distal bölgesinde bulunan bu segmentlerde çeşitli delesyonlar görülmektedir. 1q43qter bölgesindeki terminal delesyonlar, 1q43q44 bölgesindeki interstisyal delesyonlar ve sadece 1q44 segmentinde meydana gelen delesyonlar bu kategorideki delesyonları oluşturmaktadır. Bu bölgedeki delesyon çeşitliliğine bağlı geniş spektrumda fenotipik belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Bu fenotipik belirtiler arasında mikrosefali, psikomotor gelişme geriliği, beyin gelişim bozuklukları, yüz anomalileri (düşük kulaklar, epikantus, küçük çene, kısa geniş burun gibi), yarık damak, yarık dil (bifid uvula), hipotiroidizm, polidaktili, kalp ve böbrek kusurları sayılabilir. İnterstisyal delesyonlar sporadik olarak ortaya çıkmaktadırlar, ancak terminal delesyonların önemli kısmı parental translokasyonlara bağlı olarak oluşmaktadırlar. (https://chromodisorder.org/; https://medlineplus.gov/)

Birinci Kromozomda Ring (Yüzük) Formasyonunun Oluşumu

Ring kromozomu, bir kromozomun iki kolunda oluşan kırık uçların kaynaşmaları sonucu ortaya çıkan yüzük veya halka yapısında anormal kromozom oluşumudur. Ring oluşumu normal kromozom sayısı dahilinde (46) bir kromozomda meydana gelebileceği (non-supernumerary) gibi karyotipte sayı fazlası olan bir kromozomda da (supernumerary) oluşabilir. Non-supernumerary formda genetik materyal kaybı söz konusudur. Bu olgularda fenotipik etki kaybolan materyalin miktarı ile orantılıdır. Telomer bölgesinde veya telomerin hemen altındaki bölgede meydana gelen kırıkların kaynaşmaların sonucu meydana gelen ring kromozomlarda genetik materyal kaybı minimumdur, bu tip ring kromozomlara komple ring kromozomlar denir. Komple ring kromozomu (kromozomun materyal kaybı olmaksızın ring oluşturması) taşıyan bireyler normal fenotip gösterebilirler (Yip vd. 2015). Birinci kromozomda ring oluşumuna nadir olarak rastlanmaktadır. Ring kromozom 1 olguları, normal sayı dahilinde veya sayı fazlası olarak görülebilmektedirler. Kolların sentromere yakın pozisyonlardan kırıldıkları nispeten küçük ring oluşumlarının fazladan kromozom olarak görüldüğü olgularda, ring materyali sadece birinci kromozomun heterokromatin materyalinden oluşur. Bu olgular fenotipik belirti vermeyebilirler. Buna karşın birinci kromozomun ökromatin materyalini de için alan sayı fazlası ring kromozom 1 taşıyıcısı olgularda geniş spektrumda malformasyonlar görülebilmektedir. Çoklu sentromer yapısı gösteren ring kromozom 1 oluşumlarına rastlandığı gibi hastanın hücrelerinin bir kısmında mozaik olarak taşınan ring kromozom 1 oluşumlarına da rastlanabilmektedir (Rodríguez vd. 2005). İntra-uterin gelişim geriliği, korpus kallozum gelişim bozukluğu, çıkık kalçalar, kalpte septum-kapakçık defektleri, şekli bozuk küçük böbrekler, yarık damak, küçük başparmak, küçük kulaklar, klinodaktili, mikropenis, tek göbek arteri ve çene gelişim anomalileri önemli fenotipik belirtileridir. Ring oluşumunun ailesel geçişine rastlanmamıştır (Cutanese vd. 2000; Rodríguez vd. 2005)

Çeşitli Hastalıklarla İlişkilendirilmiş Birinci Kromozomun Parsiyel Trizomileri/Parsiyel Duplikasyonları

Birinci Kromozomun p Kolunun (1p) Parsiyel Trizomileri

Birinci kromozomun komplet trizomileri genel olarak embryo uterusa implante olmadan kaybedilirler. Çok nadiren gebeliğin erken evrelerindeki düşük materyalinde trizomi 1 kromozom kuruluşuna rastlanmıştır (Banzai vd. 2004). Buna karşın parsiyel trizomilerine rastlanabilmektedir. Buna göre kendi başına 1p parsiyel trizomilerine nadir rastlanmaktadır. Çok nadiren de olsa 1p'nin proksimal segmenti olarak kabul edilen 1cen–1p22 bölgesinin trizomisine rastlanabilmektedir. 1cen–1p22 bölgesi içerisinde 1p13p21, 1p11p13, 1p13p22 alt bölgeleri 1p'nin parsiyel trizomileri bakımından kritik

bölgeler olarak kabul edilmektedirler. Yine tekil olgular şeklinde olmak üzere 1p'nin başka proksimal bölgelerinde de duplikasyonlar tespit edilmiştir. Bu trizomilerin yol açtıkları klinik belirtilerden söz edebilmek için daha çok olguya ihtiyaç bulunmaktadır.

1p'nin orta bölgesi olarak kabul edilen 1p22-1p35 bölgesinin trizomileri ise beyin, göz, kalp, böbrek, gastro-intestinal sistem, iskelet sistemi ve genital bölge anomalileri ile ilişkilendirilmiştir. Bu bölgede görülen duplikasyonlar çok çeşitlilik göstermektedirler ve birebir klinik manifestasyonlar ile eşleştirmelerinde güçlük yaşanmaktadır. Örneğin 1p34.1p34.3 bölgesinin duplikasyonu ciddi kardiyak kusurlara yol açmaktadır; buna karşın 1p31 segmentinin duplikasyonu, ventriküler septal defekt gibi görece hafif kardiyak kusura yol açmaktadır. 1p32 bölgesinin duplikasyonu ambiguous genitale gibi cinsiyet anomalileri, yarık damak, ptozis, spinal segmentasyon anomalileri gibi anomalilere yol açabilmektedir.

1p'nin distal bölgesi olarak 1p36 bölgesinin trizomilerine de (duplikasyonlarına da) rastlanmaktadır. 1p36 bölgesinin trizomisi yapısal kalp kusurlarına, yapısal anal bölge kusurlarına, nöbet geçirme ve işitme kaybı gibi klinik alametlerle ilişkili bulunmuştur. Özellikle 1p36.11-p36.13 bölgesindeki genlerin duplikasyonunun işitme kaybı, koanal atrezi ve nazo-lakrimal kanal stenozundan sorumlu oldukları, buna karşın 1p36.3 bölgesindeki genlerin duplikasyonunun kalp kusurları ve nöbet geçirme belirtilerinin gelişiminden sorumlu oldukları bildirilmiştir (https://chromodisorder.org/).

Birinci Kromozomun q Kolunun (1q) Parsiyel Trizomileri

Birinci kromozomun q kolunun tamamının duplike olması veya trizomisi şeklindeki vakalara çok nadir rastlanmaktadır. Bu tip olgulara fetüslerde ve yeni-doğanlarda rastlanmıştır. Bu olguların bazılarının 1q trizomisi bakımından mozaik oldukları tespit edilmiştir. Otozomlarla ilgili yapısal kromozom anomalileri arasında en ağır sonuçlara yol açan kromozom anomalisidir. q kolunun tam duplikasyonu durumunda 110-115 Mb'lık bir kromozom materyali duplike olmuş olmaktadır ve bu büyüklükteki kromozom materyali üzerinde 1000'den fazla gen bulunmaktadır. Dolayısıyla bu şekilde trizomi taşıyıcısı olgularda yaşamla bağdaşmayan ağır gelişim anomalileri oluşmaktadır. Bu anomaliler genel olarak beyin, göz, böbrekler, loko-motor sistem ve iskelet kusurları şeklinde olmaktadır. Yine yarık damak, omfalosel, akciğer ve kalp kusurları da bu tip hastalarda görülebilmektedir. Bu tip olgularda embriyonal doku tümörleri de (teratomlar da) görülebilmektedir.

1q21.1 trizomisi: Moleküler sitogenetik teknikleri ile tespit edilebilen küçük mikroduplikasyon (1.3–1.7 Mb veya daha küçük) şeklindedir. Bu kromozomal anomali ile ilişkilendirilmiş spesifik bir fenotip belirlenememiş olsa da, bu tip olgularda şizofreni, otizm ve nöbet geçirme yaygın olarak

görülmektedir. Yine bu olgularda hipospadiyas, beyin gelişim anomalileri ve katarakt gibi göz problemleri de gözlenmiştir.

1q23-1q41 bölgesi trizomiler: Bu bölgede çeşitli büyüklüklerde duplikasyonlar görülebilmektedir, bu trizomileri sendrom olarak tanımlamak an itibariyle mümkün değildir. Bu bölgedeki trizomiler genel olarak kalp, göz, ekstremite anomalilerine ve psikomotor gelişim geriliğine yol açmaktadır. Ancak bu kusurlar yaşamı tehdit edecek boyuta varmazlar. Orta bölge trizomileri arasında 1q32, 1q31q32 ve 1q25q31.2 bölgelerinin trizomileri ön plana çıkmaktadırlar.

1q32–q44 (qter) bölgesi trizomileri: Bu tip parsiyel trizomilerden birinde 40 Mb'dan büyük bir kromozom bölgesi trizomik hale gelmektedir. Bu trizomi tutarlı fenotipik belirtilere yol açmasa da, bu tip olguların tamamında psikomotor gelişim geriliğine rastlanır, yanı-sıra bazı olgularda beyin ve göz kusurlarına, hafif düzeyde yüz dismorfilerine, yarık damak/dudak oluşumuna, nöbet geçirme, polidaktili ve sindaktili durumlarına rastlanabilmektedir. 1q41–qter veya 1q42–qter bölgesinde meydan gelen duplikasyonlar, genel de başka familiyal translokasyonlar veya insersiyonlar ile birlikte görülürler. Bunun dışında tek başına 1q'nun distal trizomilerine daha nadir rastlanmaktadır. Bu olguların bazılarında beyin, kalp ve iskelet gelişim kusurlarına rastlanır. 1q42.2 ve 1q42.3 bölgelerindeki küçük trizomiler, sırasıyla, otizm ve şizofreni ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu trizomiler ile otizm ve şizofreni arasında sebep-sonuç ilişkisi kurulamamıştır (https://chromodisorder.org/).

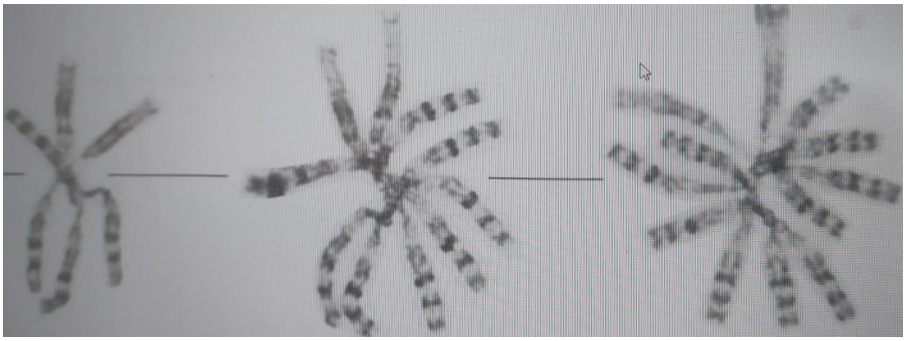
BİRİNCİ KROMOZOM VE KANSER

Hem solit tümörlerde ve hem de hematolojik malignansilerde birinci kromozomu etkileyen sitogenetik değişimlere sıklıkla rastlanmaktadır. Bu değişimler arasında birinci kromozom ile diğer kromozomlar arasında meydana gelen translokasyonlar ve diğer yapısal yeniden düzenlenmelerden söz edilebilir. Yine kanser olguları ile ilişkili olarak, sıklıkla, 1p'de kromozomal materyal kayıplarına, 1q'da ise kromozomal materyal artışlarına rastlanabilmektedir. Göğüs kanseri hücre hatlarında, endometriyal hiperplazi, primer metastatik gastrointestinal kanser olgularında sıklıkla 1p'de kayıplara rastlanmaktadır. Paratiroid karsinomlarında 1p22→p21 bölgesinde kromozomal materyal kayıplarına rastlanmaktadır. Böbrek üstü bezi kanseri (feokromositoma) ve abdominal paranglioma olgularında, sırasıyla, 1p32→p11 ve 1p31→cen bölgelerinde kromozomal materyal kayıplarına rastlanmaktadır. Uterus leiomyomlarında ve leiomyosarkomlarda 1p'de kromozomal materyal kayıp ve artışları görülebilmektedir. Küçük hücreli

akciğer ve nöroendokrin karsiomlarında 1p'de kromozomal materyal artışı görülmektedir. Yayılmacı göğüs karsinomlarında 1q'da kromozomal materyal artışı gözlenir. Hepatoblastoma olgularının yaklaşık %40'ında 1q'da artış gözlenir. Baş ve boyun bölgelerinde görülen skuamöz hücreli karsinomlarda yine 1q'da kromozomal materyal artışı gözlenir. Yine bu karsinom türünde i(1p) and i(1q) izokromozom formasyonlarına rastlanabilmektedir. Oligodendrogliomaların büyük kısmında 1p36'da heterizogosite kaybı (LOH, loss of heterozygosity) şeklinde mutasyonlar görülebilmektedir. Meningiomalarda 1p36 ve 1p34→p32 bölgelerinde daha yaygın, 1p22 ve 1p21→p13 bölgelerinde daha seyrek olmak üzere kromozomal materyal kaybı olmaktadır. Yine astrositik gliomalarda 1p kayıplarına sıklıkla rastlanmaktadır. Göğüs kanserlerinde 1q'da kromozomal materyal artışı olduğu rapor edilmiştir. (Schutte vd. 2001). 1p'de heterizogosite kaybı şeklinde mutasyonlar küçük hücreli akciğer kanserlerinde sıklıkla görülebilmektedir. Yine bu tip kanserlerde 1p36 bölgesinde kromozomal materyal kaybı şeklinde mutasyonlara da rastlanabilmektedir. Lenfomalarda 1q21 bölgesini etkileyen translokasyon ve duplikasyonlara sıklıkla rastlanabilmektedir. T hücre lenfomasında birinci kromozomun p ve q kollarını etkileyen yapısal yeniden düzenlenmelere belli oranda rastlanabilmektedir. Malign melanomalarda da sıklıkla birinci kromozom anomalilerine rastlanabilmektedir. Bu anomalilerin kırılma noktaları 1p36 ve 1p22→q21 bölgelerinde olmaktadır. Melonamalar bağlamında kromozomun başka noktalarında da kırılmalara rastlanabilmektedir. Nöroblastoma olgularında 1p36 bölgesi delesyonlarına rastlanabilmektedir, yanı-sıra 1p34→p32 bölgesinde yine delesyonlara rastlanabilmektedir (https://medlineplus.gov/; Schutte vd. 2001). Paratiroid adenomlarında 1p'de allel kayıpları bildirilmiştir ve delesyonların 1p36 bölgesine yakın pozisyonda meydana geldiği tespit edilmiştir. Papillar tiroid kanseri tömürlerinde 1q'da allelik imbalans, anaplastik tiroid karsinomlarında ise 1q31→q42 bölgesinde delesyon rapor edilmiştir. (Schutte vd. 2001). https://www.cancer-genetics.org/ web adresinde kanser olguları ile ilişkili birinci kromozom lokuslarının, bu lokuslarda bulunan genlerin ve bu genlerin/lokusların ilişkili oldukları kanser türlerinin detaylı dökümleri sunulmuştur (https://www.cancer-genetics.org/). Mezenkimal kökenli olan tümörlerden olan sarkomalarda (kemik ve yumuşak doku tümörleri olarak da bilinirler) 1q21→q22 bölgesinin amplifikasyonuna sıklıkla rastlanmaktadır. Myeloid hemopoietik malignansilerde özellikle translokasyonlardan kaynaklı 1q trizomilerine önemli oranda rastlanabilmektedir. Nazofarenks karsinomlarında 1p'de heterizigosite kaybı şeklinde yeniden düzenlenmelere rastlanmıştır. Bir çeşit safra yolu kanseri olan intrahepatik kolanjiokarsinomlarda 1p ve ve 1q'da heterozigosite kaybı şeklinde değişimlere rastlanmaktadır. Wilms tümörlerinde 1p36→p35 bölgesinde yine heterozigosite kaybı şeklinde değişimlere önemli oranda rastlanmaktadır (Schutte vd. 2001).

BİRİNCİ KROMOZOMUN HETEROKROMATİN VARYANTLARI

Birinci kromozomun q12 bölgesine karşılık gelen qh bölgesi (1qh) heterokromatin tabiatında olup varyasyon gösterebilmektedir. Bu bölge giemsa boyası ile boyandığında giemsa pozitif blok bant oluşturabildiği gibi, koyu ve açık bantların kombinasyonu şeklinde de görülebilmektedir. Uzamış 1qh bölgesi, iki veya daha fazla sayıdaki koyu bantlar ve bu koyu bantları ayıran giemsa-negatif bantlardan oluşabilir. (Wyandt and Tonk, 2011). Birinci kromozom üzerinde ayrıca bir sekonder darlık bölgesi bulunmaktadır ve bu bölge sentromer bantlama (C-bantlama) tekniği ile boyanabilmektedir. Bu kromozomun sekonder darlık bölgesinde boyut varyasyonu görülebilmektedir (Sigmund and Schwarz 1979). 1qh bölgesinde parsiyel ve komplet inversiyonlara sıkça rastlanmaz. DIPI ve mitramisin adlı florokrom boyalarla da 1qh bölgesindeki varyasyonlar gösterilebilir. 1qh bölgesindeki varyasyonlar karyotipte 1qh+ olarak ifade edilir ve normal polimorfizm olarak kabul edilir. Ancak yine de 1qh bölgesinin alışılmadık veya çarpıcı varyasyonlarının değerlendirilmesinde dikkatli davranılmalıdır. Gardner ve ark. 1qh+ olgularda Patau ve Meckel sendromlarını da andırabilen çeşitli derecelerde anomalilerin varlığını rapor etmişlerdir. İlginç olarak aynı heteromorfizmi taşıyan olguların ebeveynlerinin normal oldukları tespit edilmiştir. Aynı kromozomal varyasyonun ebeveynlerde belirtisiz olarak bulunduğu olgularda ortaya çıkan klinik belirtilerin ilgili kromozomal varyasyondan bağımsız olarak ortaya çıkmış olabilecekleri durumu akılda tutulmalıdır. Pek çok kanser olgusunda birinci kromozomun sentromer bölgesinde yeniden düzenlenmelere yaygın olarak rastlanmaktadır. Dolayısıyla kanser olgularında birinci kromozomun C bantları fazla çeşitlilik göstermektedir. Yine ICF hastalığında (immune deficiency, centromeric instability and facial anomalies; immün yetmezlik-sentromer instabilitesi-fasiyal anomaliler) DNA hipometilasyonuna bağlı olarak birinci kromozomun çoklu kopyeleri qh bölgeleri üzerinden bir araya gelerek rozet formasyonu denen yapıyı oluştururlar (Şekil 3).

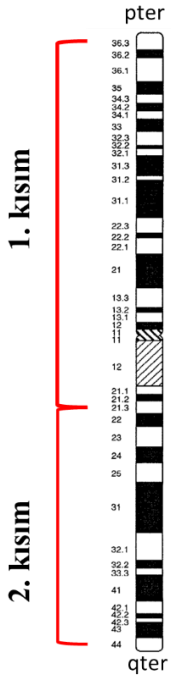


Şekil 3. ICF sendromu ile ilişkili olarak 1qh bölgesinden yapışmış birinci kromozom kopyalarının oluşturdukları rozet formasyonları. Sawyer vd. 1995; Wyandt and Tonk, 2011 kaynaklarından uyarlanmıştır.

Birinci kromozomda alfa satellit DNA bölgesi kırılma eğilimi göstermektedir ve 1q12 bölgesi kırıkları DNA kesip çıkarma tamir mekanizması ile daha az oranda (diğer kromozomal bölgelere kıyasla) tamir edilmektedirler (Wyandt and Tonk, 2011).

BİRİNCİ KROMOZOMUN EVRİMİ

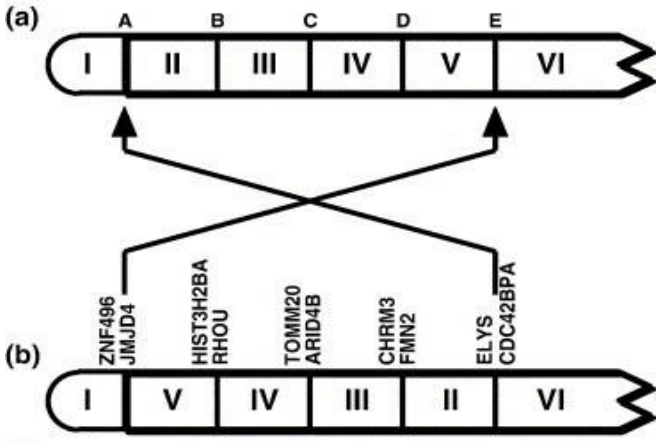
Öteriyan memelilerde (geniş plasentalı memeliler grubu) olduğu gibi korunmuş olduğu düşünülen insan birinci kromozomunun iki ana kısımdan oluştuğu düşünülmektedir. Birinci kısım 1q21.3-pter arası bölgeye karşılık gelmektedir. İkinci kısım ise uzun kolun geri kalan bölgelerini içermektedir (1q21.3-qter) (Şekil 4).



Şekil 4. Birinci kromozomun diagramatik temsili. Evrimsel sürecte insan birinci kromozomunun iki ana segmentin birleşiminden oluştuğu düşünülmektedir. Şekil üzerinde bu segmental yapı gösterilmiştir. Sheffield vd. 1997 kaynağından uyarlanmıştır.

Bu hipotez, birçok tür üzerinde yürütülen karşılaştırma çalışmalarının sonuçlarına dayandırılmıştır. Buna göre insan birinci kromozomunu oluşturan kromatin, incelenen türlerde iki ana segment halinde bulunmuştur. Bu konudaki karşılaştırma çalışmaları 11 memeli takımından 40'tan daha fazla sayıda tür üzerinde gerçekleştirilmiştir. Buna karşın bu kromozomun genomik sintenisi hominoidler, eski dünya maymunları ve deniz memelileri gruplarında (cetacea) tam olarak korunmuştur. Yine köpek ve örümcek maymunu türlerinde insan birinci kromozomuna karşılık gelen kromozom materyali 6 segment halinde bulunmaktadır. Atasal türlerde eğer birinci kromozom materyaline karşılık gelen kromozom materyalinin iki segment halinde bulunduğu hipotezi doğruysa, bu durumda primatlar ve balinalara giden evrimsel soy hatlarında bu segmentlerin bağımsız olarak birleşmiş oldukları düşünülmelidir. Buna karşın daha kabul gören görüşe göre plasentalı memelilerin atalarında birinci kromozomun homoloğu tek parça halinde bulunuyordu, memelilerin evrimsel tarihleri boyunca bu tek parça kromozom yapısı bölünmelere uğradı, ancak bazı memeli türlerinde bu yapı intakt tek

parça halini korudu. İnsan birinci kromozomunun p kolu üzerindeki genlerin sıralaması korunmuştur. Buna karşın q kolu çok miktarda kırılmalara ya da inter ve intra kromozomal yeniden düzenlenmelere maruz kalmıştır, dolayısıyla üzerindeki gen sırası da büyük değişimlere uğramıştır. (White vd. 1999; Murphy vd. 2003). Özellikle q kolunun distal kısmında bulunan iki küçük bölgenin (yukarıda ikinci kısım olarak ifade edilen 1q21.3-qter kısmının içerisindeki bölgeler) geçmişi oldukça ilgi çekicidir. Bu iki bölgenin atasal formlarda tek blok halinde birinci kromozoma eklendikleri, daha sonra bir parasentrik inversiyon ile iki bölgeye ayrıldıkları düşünülmektedir. Bu translokasyon ve inversiyon olaylarının, aynı zamanda, primatlar kemirgenlerden ayrıldıktan hemen sonraki zaman diliminde gerçekleşmiş olduğu düşünülmektedir. İnsan birinci kromozomunun q kolunun distal kısmında 100 Mb'lık bir bölgede 6 kırık noktası fare ve insan genomlarında sinteni halinde bulunmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5. İnsan birinci kromozomunun distal kısmının gen haritasının türler arası karşılaştırması. a) İnsanda görülen kırık noktalarının (A-E) tanımladığı sintenik bloklar (I-VI). b) Parasentrik inversiyona uğramamış erken (atasal) primatlarda bu sintenik blokların dizilişleri, bu atasal dizilişin bir parasentrik inversiyon ile a'daki diziliş formuna dönüştüğü düşünülmektedir. Harfli gösterimler insan/fare sintenik bloklarını tanımlayan kırık noktalarının her iki tarafında bulunan markerlere karşılık gelmektedirler. I, II, III, IV, V, VI'ıncı blokların fiziksel büyüklüklerinin yaklaşık olarak 3, 7, 4, 6,5, <1 ve 70 Mb'dır. (Haig 2005) kaynağından uyarlanmıştır.

Bu altı kırık noktası sinteni halindeki genetik materyal bloklarına karşılık gelmektedir. Birinci kromozom üzerindeki sintenik bölgenin plasentalı memelilerin bir üst takımı olan Boreoeutheria grubunun atalarında iki blok halinde bulunduğu öne sürülmüştür. Buna göre sintenik bölgenin büyük kısmının, Boreoeutheria atasal formunun birinci kromozomu üzerinde bulunduğu; buna karşın sintenik bölgenin kalan parçasının bu atasal formun

14'üncü kromozomu üzerine (insan 10'unucu kromozomu ile birleşik olarak) yerleşik olduğu öne sürülmüştür. Sonuç olarak insan birinci kromozomu üzerindeki sintenik bölgede özellikle kırık noktaları olarak belirlenen bölgelerin farklı türlerde kırılmalara müsait noktalar oluşturdukları anlaşılmaktadır. (Haig 2005). Bir kromozomu oluşturan farklı segmentlerde görülen genomik evrimin hızındaki bu farklılık, genomun kısımlarını etkileyen evrimsel süreçlerin farklı işleyebildiğini gösteren iyi bir örnek teşkil etmektedir.

SONUÇ

İçerdiği DNA parçasının büyüklüğü ve üzerinde ifade olunan genlerin çokluğu birinci kromozomu insan genomunun çok önemli bir parçası haline getirmektedir. Birinci kromozomun anöploidileri yaşamla bağdaşmamaktadır. Buna karşın delesyonları veya kısmi duplikasyonları (trizomileri), kimi durumlarda, çeşitli sendromlar kapsamında ağır fenotipik belirtilere/gelişimsel kusurlara yol açabilmektedir. Halihazırda birinci kromozomun fiziksel dizi yapısı ve gen içeriği çok büyük ölçüde açıklığa kavuşmuş olsa da, hem fiziksel dizi yapısı ve hem de gen içeriği bakımından aydınlığa kavuşmamış yönleri de bulunmaktadır. Birinci kromozomun DNA/protein içeriğinin tam anlaşılmasının ve yine epigenetik düzenleme mekanizmalarının tamamen aydınlatılmasının, halihazırda bilinen belirlediği/etkilediği fenotipik karakterler skalasını daha da genişleteceği öngörülmektedir. Birinci kromozomun evrimi ile ilgili kabul gören görüşler bulunsa da, konunun tamamen netliğe kavuşması için memeli gruplarında türler arası karşılaştırmaya dayalı daha fazla çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

Erişim:https://chromodisorder.org/wp-content/uploads/2017/08/1ChromosomeChapter.pdf Erişim tarihi:01-08 2024.

Erişim: https://vega.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?chr=1;r=1:1-248956422 Erişim

tarihi: 25-09-2024;

Erişim: https://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=1 Erişim tarihi: 25-09-2024

Erişim: https://www.wikidoc.org/index.php/Chromosome_1_(human)#Number_of_genes Erişim tarihi: 31-10

2024.

Erişim: https://jan2024.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=1 Erişim tarihi: 31-10

2024.

Genes and Disease [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 1998-.Erişim:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22266/ Erişim tarihi:20-09-2024

Gregory SG, Barlow KF, McLay KE, Kaul R, Swarbreck D, et al. The DNA sequence and biological annotation

of human chromosome 1. Nature 2006; 441(7091): 315-21. doi: 10.1038/nature04727

Erişim: https://sciencephotogallery.com/featured/human-chromosome-1-sem-adrian-t-sumner.html Erişim tarihi:

23-09-2024

Erişim: https://atlasgeneticsoncology.org/chromosome-iscn/1 Erişim tarihi: 10-11-2024.

Erişim: https://web.archive.org/web/20170629120515/http://www.genenames.org/cgi-bin/statistics?c=1 Erişim

Tarihi: 25-03-2024

Leitão F, Grangeia A, Pinto J, Passas A, Dória S. Clinical Findings on Chromosome 1 Copy Number Variations.

Neuropediatrics. 2022; 53(4): 265-273. doi: 10.1055/s-0042-1754162.

Erişim: https://doe-humangenomeproject.ornl.gov/chromosome-viewer/ Erişim tarihi: 06-11-2024

Erişim: https://medlineplus.gov/genetics/chromosome/1/#conditions Erişim tarihi: 24-09-2024

Yip MY. Autosomal ring chromosomes in human genetic disorders. Transl Pediatr. 2015; 4(2): 164-74. doi:

10.3978/j.issn.2224-4336.2015.03.04.

Rodríguez L, Starke H, Guardia NM, Tönnies H, Neitzel H, et al. Three new cases with a supernumerary ring

chromosome 1. Clin Dysmorphol. 2005;14(4): 169-175.

Cutenese C, Mullett M, Hummel M, Wenger SL. Ring chromosome 1 in a newborn. Clin Dysmorphol. 2000; 9(2):

131-3. doi: 10.1097/00019605-200009020-00012.

Banzai, M., Sato, S., Matsuda, H. et al. Trisomy 1 in a case of a missed abortion. J Hum Genet 49, 396–397 (2004).

doi: 10.1007/s10038-004-0164-1.

Schutte BC, Carpten JD, Forus A, Gregory SG, Horii A, et al. Report and abstracts of the sixth international

workshop on human chromosome 1 mapping 2000. Iowa City, Iowa, USA. 30 September-3 October

2000.Cytogenet Cell Genet. 2001; 92(1-2): 23-41. doi: 10.1159/000056867.

Erişim: https://www.cancer-genetics.org/clinkc01.htm Erişim tarihi:20-09-2024

Wyandt HE, Tonk VS. Chromosome 1. In: Human Chromosome Variation: Heteromorphism and Polymorphism.

Springer, Dordrecht. 2011; 57-65. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0896-9_6

Sigmund J, Schwarz S. Variable Substructure in the Secondary Constriction of the Human Chromosome 1. Hum

Genet. 1979; 46: 1-4.

Sawyer JR, Swanson CM, Wheeler G, Cunniff C. Chromosome instability in ICF syndrome: formation of

micronuclei from multibranched chromosomes 1 demonstrated by fluorescence in situ hybridization. Am J Med Genet. 1995; 56(2): 203-9. doi:10.1002/ajmg.1320560218

Sheffield VC, Pierpont ME, Nishimura D, Beck JS, Burns TL, et al. Identification of a complex congenital heart

defect susceptibility locus by using DNA pooling and shared segment analysis. Hum Mol Genet. 1997;6(1):117-21 doi:10.1093/hmg/6.1.117

Murphy WJ, Frönicke L, O'Brien SJ, Stanyon R. The origin of human chromosome 1 and its homologs in placental mammals. Genome Res. 2003; 13(8): 1880-8. doi: 10.1101/gr.1022303

White PS, Sulman EP, Porter CJ, Matise TC. A comprehensive view of human chromosome 1. Genome Res. 1999;9(10): 978-88. doi: 10.1101/gr.9.10.978.

Haig D. The complex history of distal human chromosome 1q. Genomics. 2005; 86(6): 767-70. doi:

10.1016/j.ygeno.2005.09.016

Pandemik Atlama (Pandemic Skip) Nedir?

Fatmanur ÇEÇEN[1]

[1]Öğr. Gör.; Tarsus Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik Pr. fatmanurguvenc@tarsus.edu.tr ORCID No: 0000-0003-1882-457X

ÖZET

Pandemi küresel olarak fiziksel ve zihinsel sağlığı etkilemektedir. Pandemi gibi süreçler sonucunda ortaya çıkan olumsuz duygular, psikolojik dayanıklılığın travma sonrası büyüme üzerindeki etkisine aracılık etmektedir. COVID-19 rutin yaşam üzerinde ciddi bozulmalara sebep olmakla birlikte, psikolojik sağlığı önemli ölçüde etkilemektedir. Daha önce pandemiye benzer zorlukları yaşayanlar için pandemi sonrası ruh sağlığını koruyabilmek ve iyileştirebilmek daha kolay olmaktadır. Bireylerin pandemi sürecinde yaşadıkları, pandemi sonrası fiziksel ve ruhsal sağlığın etkilenmesi toplum sağlığını derinden etkileyen önemli unsurlardandır. Bu nedenle pandeminin süreç içerisindeki fiziksel ve biyolojik etkilerinin yanı sıra psikolojik etkilerinin de incelenmesi gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı pandemi sürecini ele alarak, pandemi bitmiş olsa bile bireylerin üzerinde pandemik etkilerin oluşması ile ilgili genel bir değerlendirme yapmaktır. Pandemi süreci içerisinde bireylerin yaşamak isteyip yaşayamadığı, yaşamayı planladığı hayatların pandemi nedeniyle ertelenmesinden dolayı yaşanan psikolojik sıkıntılar ele alınmaktadır. Sonuç olarak, COVİD-19 pandemisi, toplumların üzerinde fiziksel sağlığın yanında psikolojik sağlık üzerinde de derin etkiler bırakmıştır. Anksiyete, sızıntı ve travma sonrasında stres bozukluğu gibi psikolojik sorunlar yaygın olarak gözlemlenmiştir. Gelecek zamanlarda ortaya çıkma ihtimali söz konusu olan yeni bir pandemi gündemi ile toplum üzerinde ortaya çıkabilecek olumsuz etkilerin önüne geçilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pandemi, Psikoloji, Halk Sağlığı, Sağlık Psikolojisi, Pandemi Psikolojisi.

PANDEMİ PSİKOLOJİSİ

Pandemilerin ortaya çıkmasından sonra kişilerin psikolojik faktörlerinde bozulmalar meydana gelmektedir. Bu faktörlere sosyal bozulma, sıkıntı ve kaygı, travma sonrası stres bozukluğu örnek gösterilebilir (Taylor, 2021). Toplumda pandeminin yarattığı korku ve acı, strese ve ruhsal hastalıklara yol açmaktadır. Salgınlardan sonra artan kaygı, var olan ruhsal düzeydeki sorunlarda artış olması gibi olumsuz durumların, pandemi bitmiş olsa bile toplum üzerindeki etkileri devam etmektedir (Fofana vd. 2020). “Pandemik atlama” kavramı, özellikle işyeri dinamikleri ve sosyal etkileşimlerde COVID-19 salgınına yanıt olarak çeşitli davranışları ve uyarlamaları kapsar. Bu terim, pandemi sırasında ve sonrasında ortaya çıkan çalışma ortamlarındaki değişimi, sosyal bağlantılar ve toplu taşıma stratejileri ifade edebilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Mart 2020'de COVID-19 pandemisini ilan etmesinden bu yana, dünya üzerinde meydana gelen değişimlere de ayak uydurmak amacıyla, virüsün yayılmasını durdurmak

için dünya çapında benzeri görülmemiş önlemler almak zorunda kalmıştır (Mondragón, 2023). Tüm dünyayı derinden etkileyen ve yaşam koşullarından ciddi değişimlerin oluşmasına sebep olan bu durum insanlarda fiziksel bozuklukların meydana gelmesinin yanı sıra ruhsal bozuklukları da beraberinde getirmektedir.

İŞ YERİ UYGULAMALARI

Pandemi, ortaya çıkmasıyla birlikte birçok insan hayatını etkileyen unsurlarda da değişimlerin oluşmasına sebep olmuştur. Bunlara çalışma koşulları örnek olarak gösterilebilir. Bireysel çalışma alanları pandemi ortaya çıkmadan önce sadece yerinde çalışma uygulaması olarak işlemekte iken, pandemi ortaya çıktıktan sonra, iş hayatının durdurulamaz bir unsur olması nedeniyle uzaktan çalışma koşulları da devreye girmiştir. Bu durum beraberinde bazı sorumluluk ve sorunları da getirmektedir. Özellikle yerinde ve uzaktan çalışmayı dengelemede benzersiz zorluklarla karşılaşan özel bilgi, yüz yüze bilgi sektörlerinde yerinde çalışma şeklinden, uzaktan ve hibrit çalışma modellerine hızlı bir geçiş yaşandı (Sathyan et al., 2023). Bu durum yıllarca yerinde hizmet verme şekline alışmış olan ve uzaktan çalışma modeline yabancı olan bireylerde bazı sorunları ortaya çıkarmaktadır. Fakat zamanla bu sorunların etkisi en az seviyeye inmiş ve insanlar yeni pandemi düzenine ayak uydurmaya başlamıştır.

SOSYAL BAĞLANTI GIRIŞIMLERI

Sanal etkinlikler, sosyal mesafenin şiddetlendirdiği yalnızlıkla mücadele etmek için geliştirilmiştir ve katılımcılar arasında yalnızlıkta ve olumsuz etkide önemli azalmalar göstermiştir (Mote et al., 2021). Bu girişimler, izolasyon sırasında ruh sağlığını korumada yapılandırılmış sosyal etkileşimlerin önemini vurgulamaktadır.

TOPLU TAŞIMA STRATEJILERI

Toplu taşıma aşırı kalabalığını yönetmek için, özellikle sosyal mesafenin çok önemli olduğu pandemi sırasında ilgili olan dinamik bir durma-atlama modeli önerilmiştir (Gkiotsalitis, 2022). Bu model, aşırı kalabalığı önlerken seyahat sürelerini optimize etmeyi ve halk sağlığı bağlamlarında “atlama” stratejilerinin pratik bir uygulamasını göstermeyi amaçlamaktadır. Buna karşılık, bu uyarlamalar faydalı olsa da, sosyal beceriler ve topluluk katılımı üzerindeki uzun vadeli etkiler hakkında endişeleri de artırarak, bu değişikliklerin sürekli değerlendirilmesine ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU

Koronavirüs (COVID-19) salgını dünya çapında birçok ruh sağlığı sorununun yeniden ortaya çıkmasını tetikledi. Bunların arasında en önemli olanı ise, çevredeki tetikleyici faktörlerin birçoğunun mevcut olduğu Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) yaygınlığıdır. Dünyanın birçok bölgesinde çok sayıda hastaneye yatış, ölüm, işsizlik, karantinaların uygulanması vb. durumların özellikle çocuklar ve ergenler üzerindeki etkilerinin incelenmesi özel bir ilgi alanı oluşturmaktadır (Bhushan, 2022). COVID-19 pandemisinin kontrol altına alınmasından 6 ay sonra Çin'in Wuhan şehrinde 8-18 yaş aralığındaki öğrencilerde TSSB semptomlarının yaygınlığını ve ruh sağlığı semptomlarını etkileyen faktörleri araştırmak amacıyla yapılan bir araştırmada öğrencilerin %11,5'i klinik olarak endişe verici TSSB semptomları için kriterleri karşılamaktadır. Psikolojik katılık, çocuklarda ve ergenlerde depresyon, anksiyete ve stres semptomlarıyla ilişkilendirilmektedir (Chen, 2021).
TSSB modeli, geçmişte ve büyük ölçüde doğrudan, belirli türden yaşamı tehdit eden olaylara maruz kalmaya odaklanmaktadır. Literatürde yer alan COVID-19 salgını tanımlamaları, geleneksek TSSB modelleri veya tipik olarak kullanılan tanı kriterleri ile birebir uyumlu olmamasına rağmen yapılan yeni araştırmalar bireylerin pandemi nedeniyle TSSB'ye benzer semptomlar yaşadığını ortaya çıkarmaktadır. Özellikle eğitim alanında ortaya çıkan değişimlere bakıldığında, erken çocukluk eğitimi alanından üniversitelere kadar, öğretmenler önce çevrimiçi derslere kısa bir sürede uyum sağlamak ve ardından pandemi durumuna göre sürekli olarak yeni protokollere yeniden uyum sağlamak zorunda kaldılar. Değişen bu eğitim ortamı, pandemi durumunun kendisine ek olarak, TSSB gibi ruhsal bozuklukların ortaya çıkmasını da desteklemektedir (Mondragón, 2023).

Beş batı ülkesindeki çevrimiçi katılımcılardan oluşan örneklemle birlikte yapılan bir araştırmada (N = 1.040), katılımcıların gerçekleşmemiş olaylarda ve katılımcıların doğrudan (örn. virüsle temas) veya dolaylı olarak COVID-19'a maruz kaldıklarında (örn. medya aracılığıyla) TSSB benzeri semptomlara sahip oldukları ortaya çıkmıştır. Örneklemin çeşitli olması pandeminin farklı popülasyonlar üzerindeki etkisinin de daha detaylı anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Elde edilen bulgular, travmatik stresin patojenik olay belleği modelini destekleyen mevcut literatüre katkıda bulunmaktadır (Victoria, 2020). TSSB prevalansının sıklığı meslek gruplarına göre farklılık göstermektedir. Da Nang'da çalışan sağşık çalışanları üzerinde yapılan bir araştırmada TSSB prevalansı %33,04 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışanların, COVID-19 pandemisi bitmiş olmasına rağmen zihinsel sağlık sorunları yaşadıkları ortaya çıkmıştır. Sadece pandemi dönemi içinde yaşanan sorunlar değil, sonrasında da ortaya çıkan problemler mevcuttur. Bu problemler cinsiyet, yaş, yaşam durumu, meslek,

maruz kalma durumu gibi unsurlarla farklılık göstermektedir. (Lam et al., 2023). Pandemi dönemi ile birçok çocuk ve ergen evlere kapanmak zorunda kalmıştır. Bu durum birçok çocuk için travma etkisi oluşturmaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçları, çocuklarda ve ergenlerde TSSB'nin birleşik yaygınlığının %14 olduğunu göstermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar, TSSB yaygınlığı ve erkek çocuklarında daha yüksek bir yaygınlık olduğunu tespit etmektedir (Ozamiz, 2023).

YENI SIÇRAMALARIN ORTAYA ÇIKMASI

COVID-19 salgını insanlık ve uluslararası sağlık hizmetleri üzerindeki etkisini yavaş yavaş kaybetmeye başlarken, aynı etkileri beraberinde getiren farklı salgınlar da ortaya çıkmaya başlamaktadır. Hayvanlardan insanlara patojenik bir sıçrama, birçok tarihi salgının merkezinde yer almaktadır. COVID-19'un psikolojik etkilerinin fiziksel hastalık çözüldükten sonra uzun dönemler devam edebileceğini öne sürüyor. Bu, ciddi virüs vakalarından kurtulanlar için devam eden ruh sağlığı desteğine ihtiyaç olduğunu gösterir
Bireylerin kendilerini şu an hissettikleri yaştan 3-4 yaş küçük hissetmeleri bu duruma örnektir. Pandemi dönemini yaşamış kişilerin olduğu yaşta hissedememesinin en önemli nedeni pandemi döneminde yaşanamayan olayların boşluğunun birey üzerinde zamansal bir kırılma yaratmasıdır. Yani olağan akışta olan gündelik hayatın bir süreliğine askıya alınması sebebiyle şu anda da tam yaşanamayan veya eksik hissedilen günler, pandemi dönemindeki yılların durgunluğu ile bağdaştırılmaktadır.

SONUÇ

COVİD-19 pandemisi, toplumların üzerinde fiziksel sağlığın yanında psikolojik sağlık üzerinde de derin etkiler bırakmıştır. Anksiyete, sızıntı ve travma sonrasında stres bozukluğu gibi psikolojik sorunlar yaygın olarak gözlemlenmiştir. Gelecek zamanlarda ortaya çıkma ihtimali söz konusu olan yeni bir pandemi gündemi ile toplum üzerinde ortaya çıkabilecek olumsuz etkilerin önüne geçilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte gelecek süreçle ilgili yapılacak iyileştirmeler ve müdahaleler, oluşması muhtemel olan olumsuz etkileri hafifletmeye ve olumlu yönleri arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmasına odaklanmalıdır. Böylece pandemi gibi travma etkisi yüksek olan durumların insanlar üzerindeki etkileri de ortadan kaldırılmış olacaktır. Ayrıca pandemi dönemi içerisinde yaşanması planlanan fakat pandemi koşulları nedeniyle yaşanamamış olan hayat da insanlar üzerinde derin etkiler bırakmıştır.

REFERANSLAR

Bhushan, B., Basu, S. ve Ganai, U. (2022). COVID-19 Sonrasında Çocuklar ve Ergenlerde Travma Sonrası Stres ve Büyüme. *Psikolojideki Sınırlar* , 12. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.791263.

Chen, Y., Zhu, Z., Lei, F., Lei, S. ve Chen, J. (2021). COVID-19'un Kontrolünden 6 Ay Sonra, Çin'in Wuhan Şehrindeki 8-18 Yaş Arası Öğrencilerde Travma Sonrası Stres Bozukluğu Semptomlarının Yaygınlığı ve Risk Faktörleri. *Frontiers in Psychology* , 12. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.740575 .

Cu, Ngoc, Tung, Lam., Le, Thi, Thanh, Xuan., Nguyen, Thanh, Thao., Pham, Thi, Quan., Nguyen, Ngoc, Anh., Ta, Kim, Nhung., Nguyen, Quang, Thuc., Luong, Mai, Anh. (2023). 5. Post-traumatic stress disorder due to COVID-19 pandemic on healthcare workers in various hospitals in Da Nang, 2021. Tạp chí Nghiên cứu Y học, doi: 10.52852/tcncyh.v173i12e13.1787

Fofana, N., Latif, F., Sarfraz, S., , B., Bashir, M. ve Komal, B. (2020). Pandeminin yarattığı korku ve ızdırap strese ve ruhsal hastalığa yol açıyor: Yeni koronavirüs (COVID-19) salgınında ortaya çıkan bir kriz. *Psikiyatri Araştırması*, 291, 113230- 113230. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113230

Jasmine, Mote., Kathryn, Gill., Daniel, Fulford. (2021). 2. "Skip the Small Talk" Virtual Event Intended to Promote Social Connection During a Global Pandemic: Online Survey Study.. doi: 10.2196/28002

Li, Y., Scherer, N., Felix, L. ve Kuper, H. (2021). COVID-19 salgını sırasında sağlık çalışanlarında depresyon, anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğunun yaygınlığı: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *PLoS ONE* , 16. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246454 .

Mondragón, N., Fernandez, I., Ozamiz-Etxebarria, N., Villagrasa, B. ve Santabárbara, J. (2023). Öğretmenlerde PTSD (Travma Sonrası Stres Bozukluğu): COVID-19 Sırasında Mini Bir Meta-Analiz. *Uluslararası Çevre Araştırmaları ve Halk Sağlığı Dergisi* , 20. https://doi.org/10.3390/ijerph20031802.

Ozamiz-Etxebarria, N., Fernandez, I., Idoiaga-Mondragon, N., Olaya, B., Cornelius-White, J., & Santabárbara, J. (2023). COVID-19 Pandemisi Sırasında Çocuklarda ve Ergenlerde Travma Sonrası Stres: Ruh Sağlığı ve Refahı Sağlamak İçin Bir Meta-Analiz ve Müdahale Yaklaşımları. *Sürdürülebilirlik* . https://doi.org/10.3390/su15065272.

Swapna, Sathyan., Christopher, Lambert., Allison, P., Wilson-Maher., Derek, Tasch. (2023). 1. The post-pandemic workplace across specialised knowledge in-person (SKIP) organisations. Corporate Real Estate Journal, doi: 10.69554/qofn2709

Taylor, S. (2021). Pandemilerin Psikolojisi. *Klinik psikolojinin yıllık incelemesi*. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072720-020131

Victoria, M., E., Bridgland., Ella, K., Moeck., Ella, K., Moeck., Deanne, M., Green., Taylor, L., Swain., Diane, Nayda., Lucy, A, Matson., Nadine, P., Hutchison., Melanie, K., T., Takarangi. (2020). Why the COVID-19 pandemic is a traumatic stressor. bioRxiv, doi: 10.1101/2020.09.22.307637

Osteoartrit İçin Eklem İçi Tedavi Seçenekleri

Hamza Malik OKUYAN[1]

1- Doç. Dr.; Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü. hmokuyan@subu.edu.tr ORCID No: 0000-0001-7616-3330

ÖZET

Osteoartrit (OA) ağrı, fiziksel işlev kaybı ve yaşam kalitesinde azalma ile karakterize yaygın bir dejeneratif eklem hastalığıdır. Hastalığın tedavisinde farmakolojik olmayan, farmakolojik ve cerrahi yaklaşımlar uygulanmakla birlikte, günümüzde kullanılan tedaviler genellikle semptomların hafifletilmesine odaklanmaktadır. Eklem içi enjeksiyonlar, OA'nın semptomatik tedavisinde yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır. Hyaluronik asit (HA), kortikosteroidler, trombositten zengin plazma (PRP) ve mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) başlıca eklem içi tedavi seçenekleridir. Bu yöntemler, yüksek lokal biyoyararlanım ve düşük sistemik yan etki avantajları sunmaktadırlar. Ancak, eklemde kalma sürelerinin kısa olması ve klinik etkinlik açısından çelişkili bulgular, bu yaklaşımların etkinliğini sınırlandırmaktadır. Kortikosteroidler ve HA gibi enjeksiyonlar semptomatik iyileşme sağlarken, PRP ve MSC'ler rejeneratif potansiyelleri ile dikkat çekmektedir. Ancak, PRP ve MSC tedavilerinde standardizasyon eksikliği ve değişken sonuçlar, daha fazla araştırmayı gerekli kılmaktadır. Bu çalışmada, OA'nın klinik yönetiminde eklem içi tedavi seçeneklerinin kullanımını eleştirel bir bakış açısı ile değerlendiriyoruz.

Anahtar Kelimeler – Osteoartrit, Eklem İçi Enjeksiyon, Hyaluronik Asit (HA), Kortikosteroidler, Trombositten Zengin Plazma (PRP) Ve Mezenkimal Kök Hücreler.

GİRİŞ

Osteoartrit (OA) ağrıya, fiziksel özürlülüğe, sosyoekonomik yüke ve yaşam kalitesinin azalmasına yol açan yaygın bir dejeneratif ve ilerleyici eklem hastalığıdır. OA tüm dünyada önemli derece sağlık, sosyal ve ekonomik sorunlara yol açan kas iskelet rahatsızlığı olmasına rağmen etyopatogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır (Martel-Pelletier et al., 2016). Dünya çapında, milyonlarca insanı etkileyen OA, 60 yaş üzeri erkeklerde yaklaşık %10 ve kadınlarda %18 oranında gözlenmektedir (Pojala et al., 2024). Yaşlanan dünya nüfusu, artan hareketsiz yaşam tarzı ve obezite sıklığı ile birlikte hastalığın sosyoekonomik yükünün de artması beklenmektedir (Disease, Injury, & Prevalence, 2016). Yaşla ilişkili olarak kıkırdakta ve kemikte meydana gelen yıkım, ekleme aşırı yüklenme, genetik bozukluklar, travma ve obezite OA gelişiminde rol alan önemli faktörlerdir (Grassel & Muschter, 2020; Martel-Pelletier et al., 2016). OA'lı bireylerin yaşam kalitesini iyileştirmek, ağrılarını hafifletmek ve fiziksel işlevselliğini geliştirmek amacıyla yoğun çabalar sarf edilmektedir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan terapötik yaklaşımlar temelde OA'nın semptomatik

tedavisine odaklanmaktadır. Tüm bu çabalara rağmen, OA'nın tedavisinde etkili ve tatmin edici ilerlemeler henüz sağlanamamıştır (Gezer & Ostor, 2023). Günümüzde, eklem içi tedavi uygulamaları birinci basamak farmakolojik tedavilerin başarılı olmadığı ve cerrahi endikasyonu olmayan OA'lı bireylere sıklıkla önerilmektedir (Bhandari et al., 2017; Gilat et al., 2021). Bu çalışmada, OA'nın klinik yönetiminde eklem içi tedavi seçeneklerinin kullanımını eleştirel bir bakış açısı ile değerlendiriyoruz.

EKLEM İÇİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Osteoartrit'in tedavi algoritması genel olarak farmakolojik olmayan, farmakolojik ve cerrahi yaklaşımları içermektedir. Semptomları hafifletmeyi ve eklem fonksiyonunu iyileştirmeyi amaçlayan eklem içi enjeksiyon uygulamaları OA'nın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Birincil eklem içi tedaviler arasında Hyaluronik asit (HA), trombositten zengin plazma (PRP), kortikosteroidler ve mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) gibi yeni ortaya çıkan tedaviler bulunmaktadır. Bu tedavi seçenekleri diğer sistemik uygulamalara göre daha yüksek lokal biyoyararlanım seviyesi, daha düşük sistemik maruziyet ve yan etkiye sahiptir (Emami et al., 2018; Evans, Kraus, & Setton, 2014). Eklem içi uygulamaların bu faydalarına rağmen, klinikte tedavilerin etkinliği hala tartışmalıdır (Nelson, Allen, Golightly, Goode, & Jordan, 2014). İlacın ömür süresi, sistemik etkileri ve uygulanma tekniği gibi çeşitli faktörler muhtemelen tedavideki değişkenliğe yol açmaktadır (Gerwin, Hops, & Lucke, 2006; Jackson, Evans, & Thomas, 2002). Özellikle, eklem içi tedavilerde, uygulanan ilaçlar lenfatik drenaj yoluyla hızla temizlendiğinden eklemde kalma süreleri nispeten kısadır. Örneğin, HA'nın eklemde temizlenmesi yaklaşık olarak 26 saat kadar sürmektedir (Gerwin et al., 2006). HA'nın eklemde bu kısa kalma süresine rağmen araştırmalar tedavinin daha uzun süre etkili olduğunu rapor etmektedir (Coleman & Feuer, 1992). Bu uzun süreli tedavinin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir.

HYALURONİK ASİT

Eklemlerin sinoviyal sıvısında doğal olarak bulunan Hyaluronik asit (HA) hem yağlayıcı hem de şok emici olarak işlev görmektedir. Osteoartrit'in klinik yönetiminde eklem içine yapılan HA enjeksiyonları, eklem işlevselliğini geliştirme ve ağrıyı hafifletme kapasiteleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Pojala et al., 2024). Diz OA'nın tedavisinde HA etkinliği son 50 yılda çok sayıda araştırmada yoğun bir şekilde incelenmiştir. HA'nın tedavideki etkinliği klinik açıdan hala tartışmalı olsa da (Rydell & Balazs, 1971; J. Zhang et al., 2022), yapılan çok sayıda araştırmada etkinliği gösterilmiştir. Örneğin, yapılan bir araştırmada, eklem içi HA enjeksiyonlarını takiben ağrı ve eklem işlevselliğinde önemli

iyileşmeler olduğu rapor edilmiştir (Babu, Channaveera, Gupta, Mittal, & Johnson, 2023). Aynı araştırmanın bulguları görsel analog ölçek (VAS) puanlarının 90 günlük bir sürede 8,53'ten 5,97'ye düştüğünü göstermiştir (Babu et al., 2023). Ayrıca, uzun süreli araştırmalar HA'nın bu terapötik etkinliğini desteklemektedir. *Galluccio ve arkadaşlarının* yaptıkları 5 yıllık bir kohort çalışmasında üç ayda bir eklem içi Hyalubrix enjeksiyonlarının uzun süreli olarak ağrıyı hafifletmede ve eklem işlevselliğini artırmada etkili olduğunu göstermiştir (Galluccio et al., 2022). Bu araştırmanın bulguları HA'nın daha az yan etkiyle uzun vadeli avantajlar sağlayabileceğini ve dolayısıyla uzun vadeli bir diz OA tedavi seçeneği olarak kullanımını güçlendirebileceğini öne sürmektedir (Galluccio et al., 2022). Eklem içi HA enjeksiyonlarının terapötik etkinlikleri HA'nın formülasyonuna, HA'nın moleküler ağırlığına, enjeksiyon sıklığına, yaş, vücut kitle indeksi ve hastalığın şiddeti gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Sonuç olarak, sinoviyal sıvının viskoelastik özelliklerini büyük ölçüde artıran HA, OA için makul bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. HA'nın bu tedavi edici etkisi muhtemelen şok emilimini ve eklem yağlamasını iyileştirmesine bağlıdır (Pojala et al., 2024).

TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA

Trombositten zengin plazma (PRP), diz osteoartriti tedavisinde umut vaat eden bir yaklaşımdır ve alternatif tedavilere kıyasla diz eklemi fonksiyonunda önemli iyileştirmeler sağlamaktadır (Blaga et al., 2024). Bu rejeneratif tedavi yaklaşımı, eklemde iyileşmeyi arttırmak ve ağrıyı azaltmak için otolog kan bileşenlerini kullanmaktadır (Shahbaz et al., 2024). Bununla birlikte, PRP'nin etkili bir tedavi seçeneği olduğu düşünülse de hyaluronik asit üzerindeki üstünlükleri tutarsızdır (Shahbaz et al., 2024). PRP, kıkırdak doku onarımı ve rejenerasyonu için gerekli çeşitli büyüme faktörleri içerir ve potansiyel olarak OA'daki hastalık progresyonunu yavaşlatır (J. Y. Zhang et al., 2024). Yapılan bazı çalışmalarda PRP enjeksiyonunun kıkırdak kaybını ve semptomları azaltmada etkili olduğu rapor edilmiştir (Park, Kim, Ha, & Lee, 2021; Raeissadat et al., 2021; Sdeek, Sabry, El-Sdeek, & Darweash, 2021; Yurtbay, Say, Cinka, & Ersoy, 2022). Ancak, diğer bazı çalışmalarda ise, PRP'nin ağrıyı ve eklem işlevini iyileştirmede ve hastalığın progresyonunu 12 aya kadar önlemede plasebodan veya HA'dan daha üstün olmadığını rapor etmiştir (Bennell et al., 2021; Dorio et al., 2021; Lewis et al., 2022). PRP tedavisinin OA'daki etkinliği, hazırlama tekniklerine, hastanın yaşına ve eşlik eden diğer hastalıklara bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Xiong et al., 2023). PRP ile ilgili umut verici bulgulara rağmen, klinik denemelerin sonuçlarındaki tutarsızlık ve standart tedavi protokollerine duyulan ihtiyaç, OA yönetiminde PRP tedavisinin karmaşıklığını ve tutarsızlığını ortaya koymaktadır. Gelecekte, yapılacak

büyük örneklem boyutlu ve daha uzun süreli çalışmalar bu yaklaşımların etkinliğinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

MEZENKİMAL KÖK HÜCRELER

Mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) kullanılarak eklem içi kök hücre tedavisi, OA için umut verici bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Eklem içi MSC enjeksiyonu ağrıyı hafifletmeyi, eklem fonksiyonunu iyileştirmeyi ve hasarlı kıkırdak dokusunu iyileştirmeyi amaçlamaktadır (Giorgino et al., 2023). Yapılan çalışmalarda, eklem içi MSC enjeksiyonlarının tedavi sonrası ağrı skorlarını azaltarak ve eklem işlevselliğini geliştirerek OA hastalarının yaşam kalitesini iyileştirdiği rapor edilmiştir (Giorgino et al., 2024; Spasovski et al., 2024). Ayrıca, eklem içi MSC uygulamasının kıkırdak dokusunda iyileşme sağladığı ve rejeneratif bir etki gösterdiği radyografik değerlendirmeler ile ortaya konmuştur (Giorgino et al., 2024). Bununla birlikte, MSC'nin eklem içi enjeksiyonu güçlü bir terapötik değer sunmasına rağmen, bu yaklaşımlar optimum hücre kaynağı, hücrelerin özellikleri ve uygun dozaj dahil olmak üzere çeşitli zorluklar barındırmaktadır (Soufan, Al Khoury, Hamdan, & Rida, 2024).

SONUÇ

Osteoartrit (OA) tedavisinde eklem içi enjeksiyonlar, semptomları hafifletmek ve eklem işlevselliğini artırmak amacıyla önemli bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Hyaluronik asit (HA), kortikosteroidler, trombositten zengin plazma (PRP) ve mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) gibi yöntemler, yüksek lokal biyoyararlanım ve düşük sistemik yan etki avantajları ile dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, bu tedavilerin etkinliği, eklemde kalma sürelerinin kısalığı, plasebo etkileri ve klinik sonuçlardaki tutarsızlıklar nedeniyle tartışmalıdır. Özellikle, PRP ve MSC gibi rejeneratif tedavilerin standardizasyon eksikliği ve değişken sonuçları, bu yaklaşımların rutin klinik uygulamalarda kullanımını sınırlamaktadır. OA tedavisinde etkin ve uzun vadeli çözümler geliştirmek için kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekte, bireysel hasta özelliklerine göre uyarlanmış tedavi protokolleri ve kombine terapiler, OA yönetiminde daha başarılı sonuçlar elde edilmesine olanak sağlayabilecektir.

REFERANSLAR

Babu, A., Channaveera, C., Gupta, A., Mittal, M. K., & Johnson, D. S. (2023). Clinical and radiological efficacy of single-dose intra-articular high-molecular-weight hyaluronic acid in knee osteoarthritis. J Family Med Prim Care, 12(8), 1692-1696. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_486_23

Bennell, K. L., Paterson, K. L., Metcalf, B. R., Duong, V., Eyles, J., Kasza, J., Wang, Y., Cicuttini, F., Buchbinder, R., Forbes, A., Harris, A., Yu, S. P., Connell, D., Linklater, J., Wang, B. H., Oo, W. M., & Hunter, D. J. (2021). Effect of Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. JAMA, 326(20), 2021-2030. doi: 10.1001/jama.2021.19415

Bhandari, M., Bannuru, R. R., Babins, E. M., Martel-Pelletier, J., Khan, M., Raynauld, J. P., Frankovich, R., McLeod, D., Devji, T., Phillips, M., Schemitsch, E. H., & Pelletier, J. P. (2017). Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. Ther Adv Musculoskelet Dis, 9(9), 231-246. doi: 10.1177/1759720X17729641

Blaga, F. N., Nutiu, A. S., Lupsa, A. O., Ghiurau, N. A., Vlad, S. V., & Ghitea, T. C. (2024). Exploring Platelet-Rich Plasma Therapy for Knee Osteoarthritis: An In-Depth Analysis. J Funct Biomater, 15(8). doi: 10.3390/jfb15080221

Coleman, E. A., & Feuer, E. J. (1992). Breast cancer screening among women from 65 to 74 years of age in 1987-88 and 1991. NCI Breast Cancer Screening Consortium. Ann Intern Med, 117(11), 961-966. doi: 10.7326/0003-4819-117-11-961

Disease, G. B. D., Injury, I., & Prevalence, C. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet, 388(10053), 1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6

Dorio, M., Pereira, R. M. R., Luz, A. G. B., Deveza, L. A., de Oliveira, R. M., & Fuller, R. (2021). Efficacy of platelet-rich plasma and plasma for symptomatic treatment of knee osteoarthritis: a double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial. BMC Musculoskelet Disord, 22(1), 822. doi: 10.1186/s12891-021-04706-7

Emami, A., Tepper, J., Short, B., Yaksh, T. L., Bendele, A. M., Ramani, T., Cisternas, A. F., Chang, J. H., & Mellon, R. D. (2018). Toxicology Evaluation of Drugs Administered via Uncommon Routes: Intranasal, Intraocular, Intrathecal/Intraspinal, and Intra-Articular. Int J Toxicol, 37(1), 4-27. doi: 10.1177/1091581817741840

Evans, C. H., Kraus, V. B., & Setton, L. A. (2014). Progress in intra-articular therapy. Nat Rev Rheumatol, 10(1), 11-22. doi: 10.1038/nrrheum.2013.159

Galluccio, F., Gazar, Y. A., Negm, A. A., Fajardo Perez, M., Yamak Altinpulluk, E., Ergonenc, T., Chang, K. V., Pan, J. L., & Allam, A. E. (2022). The Booster Effect of a Single Quarterly Dose of Hyaluronic Acid in Knee Osteoarthritis: Five-Year Results of a Registry-Based Study. Cureus, 14(11), e31592. doi: 10.7759/cureus.31592

Gerwin, N., Hops, C., & Lucke, A. (2006). Intraarticular drug delivery in osteoarthritis. Adv Drug Deliv Rev, 58(2), 226-242. doi: 10.1016/j.addr.2006.01.018

Gezer, H. H., & Ostor, A. (2023). What is new in pharmacological treatment for osteoarthritis? Best Pract Res Clin Rheumatol, 37(2), 101841. doi: 10.1016/j.berh.2023.101841

Gilat, R., Haunschild, E. D., Knapik, D. M., Evuarherhe, A., Jr., Parvaresh, K. C., & Cole, B. J. (2021). Hyaluronic acid and platelet-rich plasma for the management of knee osteoarthritis. Int Orthop, 45(2), 345-354. doi: 10.1007/s00264-020-04801-9

Giorgino, R., Albano, D., Fusco, S., Peretti, G. M., Mangiavini, L., & Messina, C. (2023). Knee Osteoarthritis: Epidemiology, Pathogenesis, and Mesenchymal Stem Cells: What Else Is New? An Update. Int J Mol Sci, 24(7). doi: 10.3390/ijms24076405

Giorgino, R., Alessandri Bonetti, M., Migliorini, F., Nannini, A., Vaienti, L., Peretti, G. M., & Mangiavini, L. (2024). Management of hip osteoarthritis: harnessing the potential of mesenchymal stem cells-a systematic review. Eur J Orthop Surg Traumatol, 34(8), 3847-3857. doi: 10.1007/s00590-024-04089-0

Grassel, S., & Muschter, D. (2020). Recent advances in the treatment of osteoarthritis. F1000Res, 9. doi: 10.12688/f1000research.22115.1

Jackson, D. W., Evans, N. A., & Thomas, B. M. (2002). Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. J Bone Joint Surg Am, 84(9), 1522-1527. doi: 10.2106/00004623-200209000-00003

Lewis, E., Merghani, K., Robertson, I., Mulford, J., Prentice, B., Mathew, R., Van Winden, P., & Ogden, K. (2022). The effectiveness of leucocyte-poor platelet-rich plasma injections on symptomatic early osteoarthritis of the knee: the PEAK randomized controlled trial. Bone Joint J, 104-B(6), 663-671. doi: 10.1302/0301-620X.104B6.BJJ-2021-1109.R2

Martel-Pelletier, J., Barr, A. J., Cicuttini, F. M., Conaghan, P. G., Cooper, C., Goldring, M. B., Goldring, S. R., Jones, G., Teichtahl, A. J., & Pelletier, J. P. (2016). Osteoarthritis. Nat Rev Dis Primers, 2, 16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72

Nelson, A. E., Allen, K. D., Golightly, Y. M., Goode, A. P., & Jordan, J. M. (2014). A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. Semin Arthritis Rheum, 43(6), 701-712. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012

Park, Y. B., Kim, J. H., Ha, C. W., & Lee, D. H. (2021). Clinical Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection and Its Association With Growth Factors in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial As Compared With Hyaluronic Acid. Am J Sports Med, 49(2), 487-496. doi: 10.1177/0363546520986867

Pojala, C. V., Toma, S., Costache, C., Peter, T., Pojala, C. E., Roman, N. A., & Dima, L. (2024). The Potential of Intra-Articular Therapies in Managing Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. Clin Pract, 14(5), 1970-1996. doi: 10.3390/clinpract14050157

Raeissadat, S. A., Ghazi Hosseini, P., Bahrami, M. H., Salman Roghani, R., Fathi, M., Gharooee Ahangar, A., & Darvish, M. (2021). The comparison effects of intra-articular injection of Platelet Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factor (PRGF), Hyaluronic Acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis; a one year randomized clinical trial. BMC Musculoskelet Disord, 22(1), 134. doi: 10.1186/s12891-021-04017-x

Rydell, N., & Balazs, E. A. (1971). Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. Clin Orthop Relat Res, 80, 25-32. doi: 10.1097/00003086-197110000-00006

Sdeek, M., Sabry, D., El-Sdeek, H., & Darweash, A. (2021). Intra-articular injection of Platelet rich plasma versus Hyaluronic acid for moderate knee osteoarthritis. A prospective, double-blind randomized controlled trial on 189 patients with follow-up for three years. Acta Orthop Belg, 87(4), 729-734. doi: 10.52628/87.4.18

Shahbaz, A., Alzarooni, A., Veeranagari, V. R., Patel, K., Mohammed, C., Kuruba, V., Rajkumar, N., Mirza, B. A., Rauf, M., Maldonado Ramirez, J. G., & Siddiqui, H. F. (2024). Efficacy of Platelet-Rich Plasma Intra-articular Injections in Hip and Knee Osteoarthritis. Cureus, 16(9), e69656. doi: 10.7759/cureus.69656

Soufan, S., Al Khoury, J., Hamdan, Z., & Rida, M. A. (2024). Intra-articular interventions in osteoarthritis: Navigating the landscape of hyaluronic acid, mesenchymal stem cells, and platelet-rich plasma. World J Orthop, 15(8), 704-712. doi: 10.5312/wjo.v15.i8.704

Spasovski, D., Spasovski, V., Bascarevic, Z., Stojiljkovic, M., Andjelkovic, M., & Pavlovic, S. (2024). Seven-Year Longitudinal Study: Clinical Evaluation of Knee Osteoarthritic Patients Treated with Mesenchymal Stem Cells. J Clin Med, 13(13). doi: 10.3390/jcm13133861

Xiong, Y., Gong, C., Peng, X., Liu, X., Su, X., Tao, X., Li, Y., Wen, Y., & Li, W. (2023). Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Med (Lausanne), 10, 1204144. doi: 10.3389/fmed.2023.1204144

Yurtbay, A., Say, F., Cinka, H., & Ersoy, A. (2022). Multiple platelet-rich plasma injections are superior to single PRP injections or saline in osteoarthritis of the knee: the 2-year results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arch Orthop Trauma Surg, 142(10), 2755-2768. doi: 10.1007/s00402-021-04230-2

Zhang, J., Lin, M., Huang, Y., Wang, Y., Huang, T., Wu, Z., Li, Z., Xu, J., Zhao, R., & Luo, X. (2022). Harnessing hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis: A bibliometric analysis. Front Bioeng Biotechnol, 10, 961459. doi: 10.3389/fbioe.2022.961459

Zhang, J. Y., Xiang, X. N., Yu, X., Liu, Y., Jiang, H. Y., Peng, J. L., He, C. Q., & He, H. C. (2024). Mechanisms and applications of the regenerative capacity of platelets-based therapy in knee osteoarthritis. Biomed Pharmacother, 178, 117226. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117226

Geriatri ve Diş Hekimliği

Hasan HATİPOĞLU[1]

[1]Prof.Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D, hasan.hatipoglu@ksbu.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-1709-554X

ÖZET

Geriatrik nüfus dünyada hızla artmaktadır. Günümüzde hayat standardının yükselmesi ve tıbbi olanaklara ulaşım kolaylaşmıştır. Bu da kişilerin ömrünün uzadığı bir süreci, beraberinde getirmiştir. Özellikle nüfusu şu an için genç olan Türkiye de ileri ki yıllarda bu popülasyon grubunun artacağı öngörülmelidir. Geriatrik popülasyon da kendine has tıbbi özellikleri bulunmaktadır. Yaşlılık tüm vücudu etkilediği gibi oral kaviteyi de etkilemektedir. Tıbbi ve dental tedaviyi planlarken özellikle bu grupta yer alan kişilerin dokulara ait değişimleri iyi bilinmelidir. Tıbbi genel durum yanında, diş hekimliğinde de tedavi ve tanı açısından farklılıkların izlenmesi kaçınılmazdır. Kişilerde ileriki yaşlarda ortaya çıkması muhtemel sistemik rahatsızlıklar, diş hekimliği tedavi planlamasını da yeniden ele alınmasını gerektirmektedir. Özellikle diş eti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiği içine alan değişikliler ile hastalardaki oral hijyen alışkanlıkları, diş kayıpları ve çürükler bakımından bu hasta grubunda diş hekimliği acısından dikkat edilmesi gereken değişikler meydana gelmektedir. Yine diş hekimliği bakımından bu gruptaki hastaların farklı dental protetik restorasyon gereksinimi ve istekleri yine bu nüfus ta oldukça sık görülmektedir. Gerek genel tıp gerekse de diş hekimlerin eğitiminde bu hususlara oldukça dikkat edilmelidir. Hekimlerin klinikte karşılaşabileceği durum ve tabloların iyi bilinmesi tedavi aşamasında hekim ve hastaya bir avantaj sağlayacaktır. Diğer tıbbi birimler ile iş birliği, diş hekimleri için bu grup bireylerde mutlak sağlanması gereken bir değeri oluşturmaktadır.

Bu yazıda özelikle yukarıda belirtilen hususlar üzerinde durulacak olup, bu hususlar tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Geriatrik Değerlendirme, Geriatrik Diş Hekimliği, Dental Klinik, Periodontal Atrofi, Dental Protezler.

GİRİŞ

Geriatrik nüfus dünya çapında gün geçtikçe artış göstermektedir. Kişilerin, hayat standardı yükseldiğinden ve bireylerin tıbbi birimlere ulaşım kolaylaştığından ömürlerinin uzaması beklenmektedir. Birleşmiş Milletler'e göre Dünya genelinde 65 yaş ve üzeri insan sayısının 2021'de 761 milyondan 2050'de 1,6 milyara çıkarak iki katından fazla artması beklenmektedir. 80 yaş ve üzeri insan sayısı ise daha da hızlı artmakta olduğu ifade edilmektedir (UN, 2023:1). Türkiye de yapılan nüfus kestirimlerinde Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK)'nun yaşlı nüfus olarak kabul ettiği 65 ve daha yukarı yaştaki nüfus içinde oranının 2030 yılında %12,9, 2040 yılında %16,3, 2060 yılında %22,6 ve 2080 yılında %25,6 olacağı öngörülmüştür (TUİK, 2023:1). Bu veriler şu an için genç bir nüfusa sahip ülkemizin de giderek yaşlandığını göstermektedir. Bu yüzden geriatrik nüfusun sosyal ve tıbbi

gereksinimleri ile bu grubun topluma olan olası etkileri ele alınması gereken ciddi bir tartışma konusunu oluşturmaktadır.

Yaşlanma fizyolojik bir süreçtir. Geriatrik tıp, özellikle yaşlı nüfusu içine alan ve bu nüfusta hastalıkların teşhis ve tedavisi ile ilgilenen bir daldır. Gerodontoloji ise, yaşlı yetişkinlerde görülen diş rahatsızlıklarının teşhisi, yönetimi ve tedavisi ile ilgilenen diş hekimliğinin özel bir alanıdır.

Genel tıp açısından bakıldığında, yaşlı insanlarda hastalık yüküne en çok katkıda bulunan sistemik durumlar kardiyovasküler hastalıklar, kötü huylu neoplazmalar, kronik solunum yolu hastalıkları, diyabet, enfeksiyonlar, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve nörolojik ve ruhsal bozukluklardır. Yaşlı insanlarda kronik hastalıklara bağlı önemli ve artmış oranda morbidite ve mortalite görülür (Prince vd, 2015:550). Türkiye de geriatrik popülâsyonda (65 yaş ve üstü) dental irdelemelerinde yapıldığı yapılan bir çalışmada, bildirilen en yaygın üç genel sağlık sorunu sırasıyla genitoüriner sorunlar, kardiyovasküler ve solunum sorunları izlemiştir. Erkekler, kadınlara göre kardiyovasküler sorunlardan daha fazla etkilendikleri gösterilmiştir. Kadınlar, erkeklerden önemli ölçüde daha yüksek gastrointestinal ve ortopedik sorunlar göstermiştir. Kadınlar, erkeklerden daha fazla dişsizlik ortaya koymuş ancak protez hijyeni kadınlarda erkeklerden önemli ölçüde daha iyi olarak izlenmiştir (Özkan vd. 2011:34)

Yaşlı bir yetişkini tedavi etmek için diş hekimleri, o yaşlı kişinin hayatını etkilemiş olabilecek kültürel, eğitimsel, psikolojik, sosyal, ekonomik, diyetsel ve kronolojik olarak deneyimlerini anlamalıdır. Yaşlı bireylerde ağız sağlığı benzer faktörlerden etkilenir ve bir bireyin diş bakımı, çürük, periodontal hastalık ve iatrojenik hastalık ile ilgili yaşam deneyimlerinin bir birikimidir (Chalmers vd., 2008:423)

Yaşlı bireylerde önleyici ve tedavi yaklaşımlarında kronolojik yaştan ziyade bağımlılık düzeyinin dikkate alınması gerekir (Tonetti vd.,2017: S143). Uzun dönemli bakıma muhtaç bireylerde her üç kişiden yalnızca birinin işlevsel bir diş yapısına sahip olduğu ve dişlere sahip olanların çoğunun her yıl en az bir yeni koronal- kök çürüğünü geliştirdiği gözlemlenmiştir (Turton vd., 2024:248).

İstanbul da gerçekleştirilen bir çalışmada, çalışmaya katılan geriatrik popülasyonun üçte birinden fazlasının son 5-10 yıldır diş hekimine gitmemiş olduğu; bunun başlıca nedenlerinin herhangi bir ihtiyaç olmaması, ikinci neden ise diş bakımının maliyeti ve anksiyete olduğu ortaya konulmuştur (Özkan vd.,2011:35).

Bakım evi sakinleri de dâhil olmak üzere düşkün yaşlı insanların ağız sağlığının sağlanması da gereklidir. Mobil dental servisler geriatrik diş hekimliğinde önemli bir hizmet basamağı olarak görülmektedir. Uzun dönemli bakım tesisleri sakinlerine mobil diş kliniği hizmeti kullanımı yoluyla ağız sağlığı hizmetlerinin sunulması, bakıma sınırlı erişimi olan bağımlı yaşlılar için etkili bir model olabileceği ancak, bu hizmetin

başlangıçta ve devam eden süreçlerde maliyetlerinin yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır (Spatzier vd., 2021:593).

Ağız bakımının genel bakımla bütünleştirilmesi muhtemelen yaşlı insanların günlük yaşam kalitesini artıracak ve sağlık bakım maliyetlerini düşürecektir (Aida vd., 2022:S9). Yine bu bireylerde pnömoni ve beslenme bozuklukları gibi genel sağlık sorunlarının önüne belli bir oranda önüne geçilmesi mümkün olacaktır (Aida vd., 2022:S8). Bilişsel zayıflık, yetersiz öz bakıma yol açar ve bu da resmi ve gayri resmi bakıcılarının ağız bakımı yardımı ve düzenli diş hekimi ziyaretleri konusunda artan bir farkındalık göstermesini gerektirir. Sağlık hizmeti sağlayıcıları, demans hastası olan zayıf yaşlı kişilerde yeterli ağız sağlığı ve diş bakımı sağlamalıdır (Fereshtehnejad vd., 2018:17).

Sağlık hizmeti sağlayıcıları ile hastanın sosyal destek sistemleri arasında bir iş birliği kültürü oluşturmak, tüm hastalar için tutarlı sonuçlarla daha iyi hasta merkezli bakım sağlanmasına yardımcı olacaktır. Ağız sağlığı hizmeti sağlayıcılarının, geriatrik hastaların ihtiyaçlarını karşılamak için bilgi ve becerilerini genişletmek amacıyla diğer mesleklerle ilişkiler kurmaları gerekir (Kaufman vd., 2016:889). Bir değerlendirmede, ağız hastalıkları yükünün, koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bakım evindeki yardımcı personeller ve bakım hemşirelerinin ağız sağlığı uzmanı konsültasyonuna ihtiyacı olup olmadığı değerlendirmesinde önemli bir basamak oluşturduğu belirtilmiştir (Julkunen, 2021:3).

Diş hekimliği açısından bakıldığında geriatrik grupta özellikle artmış diş kaybı, artmış periodontal hastalıklar, ağız kuruluğu gibi rahatsızlıklara rastlamak mümkündür (Ramsay vd., 2015:7). Yine bunlara ek olarak artmış diş çürükleri ve restorasyonlar bu grupta önemli bir sorunu oluşturmaktadır (Gaio vd., 2012:1). Çürükler dünya genelinde yaşlı yetişkinlerde hala yaygındır ve yaygınlığı ülkeler arasında değişmektedir (Chan vd., 2021:12). Epidemiyolojik kanıtlar ve risk faktörlerindeki eğilimler, çürük ve periodontal hastalık yükünün daha fazla dişi etkileme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bu durumun genel olarak ele alındığında acil eylem gerektirdiği belirtilmektedir (Tonetti vd.,2017: S142). Yaşlı yetişkinlerin nüfusu artması ve oral gereksinimlerin çeşitleniyor olması bu alanda ciddi bir dikkat gerektirmektedir. Diş hekimliği uygulamaları ve sağlık güvence sistemleri, tüm yaşlıların ağız sağlığını garanti altına almak için dönüşüm geçirmeli ve çeşitlendirilmelidir (Raphael, 2017:S45)

Yukarıda anlatılanlar geriatrik hasta popülasyonun karşılaştığı ve alınması gereken tedbirleri sıralamıştır. Bu kısımdan sonra ise geriatrik hasta grubunda dental sorunlar üzerinde odaklanılacaktır.

GERODONTOLOJİ HASTALARINDA DİŞSİZLİK-DİŞ KAYIPLARI ve PROTETİK UYGULAMALAR

Ülkemizde 65-74 yaş gurubunda dişsizlik %50 dolaylarındadır. Ancak, toplumun ağız diş sağlığı hizmetlerinden yeteri kadar yararlanamadığı düşünüldüğünde, kayıp dişlerin oranı belirtilen orandan daha fazla olabilir (TDB, 2023:1). Ülkemizde, yaş ortalaması 76.9 olan bir huzurevinde yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılan yaşlıların %50'sinin ağzında hiç dişi olmadığı belirlenmiştir. Çalışma popülasyonun % 77.5'inin protez kullandığı tespit edilmiştir. Yaşlıların %30'u ağız hijyeni hakkında bilgi sahibi olduğunu ve
%12.5'i bu bilgiyi diş hekiminden aldığını belirtmiştir. Bireylerin %87.5'i dişleri ile ilgili bir sorunu olduğunda diş hekimine gittiğini belirlenmiştir (Erol vd.2016:108). Amerika Birleşik Devletinde yapılan bir araştırma da, 2015-2018 yıllarında, 65 yaş ve üzeri yetişkinler arasında tam diş kaybının yaygınlığının %12,9 [8.9% (65–69 yaş), 10.6% (70–74 yaş), and 17.8% (75 yaş ve üzeri)] olduğu ve yaşla birlikte artmakta olduğu gözlemlenmiştir. Siyah yaşlı yetişkinler, diğer ırk ve İspanyol kökenli gruplarla karşılaştırıldığında tam diş kaybının en yüksek yaygınlığına sahipti (%25,4). Erkekler ve kadınlar arasındaki tek istatistiksel olarak anlamlı fark, yaygınlığın erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda daha yüksek olan İspanyol yetişkinler arasındaydı. Yaşlı yetişkinler arasında tam diş kaybının yaygınlığı, daha az eğitimli yetişkinler arasında daha yüksektir (Fleming 2020:5). İran da yapılan bir meta-analizde , >65 yaşındaki İranlılarda DMFT [(Decayed, Missed, Filled Teeth Indeks)- (Çürük, Kayıp, Dolgulu, Diş İndeksi)] seviyesinin çok yüksek olduğunu ve İranlı yaşlıların ağızlarında ortalama 5 sağlam diş olduğunu gösterdi. Çürük dişlerin ortalama sayısı 1,48'di. Diş kaybının, DMFT yüksekliğinin birincil nedeni olduğu belirtilmiştir (Shoaee vd., 2024:1). Daha az eğitim almış bireyler veya daha fazla klinik ataşman seviyesine kaybı olanlarda eksik diş sayısını artırabileceği düşünülmüştür. Yaşa ek olarak sigara kullanımı varlığında diş kayıplarının artabileceği gözlenmiştir. Diş kaybının kullanılan ilaç sayısının artması ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Natto vd.,2014:21).Meksika da yapılan bir değerlendirmede benzer sonuçlar bulunmuştur. Çalışmada yaşlı yetişkinler örneğinde diş kaybı deneyiminin yüksek olduğunu, ortalama olarak daimi dişlerin %50'sinden fazlasının etkilendiği belirtilmiştir. Yaş ve tütün kullanımı ve daha az sıklıkta diş fırçalama diş kaybı ile ilişkilendirilmiştir (Rocha-Ortiz vd., 2023:6)

Diş kaybı, bilişsel gerilemenin önemli bir risk göstergesi olabilir (Winning vd.,2022:6). Çin'de gerçekleştirilen bir araştırma da, yaşlı yetişkinlerde, 20+ dişin korunması bilişsel sağlık için önemli olduğu; diş protezi kullanımı, özellikle kısmi diş kaybında, bilişsel bozukluk üzerindeki diş kaybının zararlı etkilerini hafifleteceğini öne sürmüştür (Yang vd.,

2022:180). Azalan bilişsel işlev, kaybedilen diş sayısının artmasıyla daha yüksek olarak izlenmiştir. Diş protezleriyle zamanında yapılan protez tedavisi, diş kaybıyla ilişkili bilişsel gerilemenin ilerlemesini azaltılabileceği ileri sürülmüştür (Qi vd., 2021:2039). Başka bir veride, demansın, periodontitisli deneklerde daha düşük, çıkarılabilir protezleri olanlarda ise daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, diş kaybı demansın gelişmesine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Lee ve Choi, 2019:1). Buna karşılık Kanada'da yapılan ve bakımevlerinde ikamet eden 2160 yaşlı yetişkinden oluşan bir popülasyonda, demans ile kalan diş sayısı, işlevsel oklüzal üniteler veya diş protezi kullanımı arasında belirgin bir ilişki tespit edilememiştir (Yoon, Tong& Wyatt, 2023:498)

Yaşlı Çinli yetişkinler arasında, diş kaybı ve hipertansiyon arasında bir ilişki gözlemlenmiştir. Kalan diş sayısının az olması, Çinli yaşlı nüfus arasında hipertansiyon için bir etki faktörü olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (Da vd., 2019:281).

Yine sistemik etkinin yaşlı bireylerde oluşturduğu olumsuzluklardan biride diyabette görülmektedir. Kontrolsüz (glikozlanmış hemoglobin ≥ %9) ve kontrollü diyabetli (glikozlanmış hemoglobin < %9) ABD'li yetişkinlerin, diyabetsiz yetişkinlere göre dişsiz olma ve diş kaybı yaşama olasılığı daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (Vu vd.,2022 :542.).

Benzer bir durum pnömoni için de geçerlidir. Hareketli protez takmanın geriatrik hastalarda pnömoni riskini artırabileceği göz önüne tutulmalıdır (Alzamil vd., 2023: 74).

Genel olarak bakıldığında, daha fazla diş kaybına sahip ve diş protezi kullanmayan yaşlı yetişkinlerde, özellikle tüm nedenlere bağlı, kardiyovasküler hastalık, kanser ve diğer nedenlerden kaynaklanan ölüm oranı daha yüksektir. Bu veriler, doğal dişlerin korunmasının yaşlı yetişkinler arasında ölüm oranını azaltmada önemli olabileceğini göstermektedir (Dai vd.,2023:11).

Yaşlı nüfusta beslenme alışkanlıkları da önemli yer tutmaktadır. Bulgular, diş kaybı olan yaşlı yetişkinlerin, işlevsel olarak yeterli diş yapısına sahip olanlara göre yetersiz beslenme riskinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Diş kaybı olan yaşlı yetişkinlerde beslenme ve ağız sağlığı durumunu optimize etmek için erken müdahale ve yönlendirmeyi teşvik etmek önemlidir (Zelig vd.,2022:4, Savoca vd., 2010:466). Şiddetli diş kaybının Çin'li yaşlı yetişkinlerde zayıf olma ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir. Diş kaybı ve zayıf olama durumu arasında gözlemlenen ilişki, diyet çeşitliliği tarafından önemli ölçüde aracılık etmiştir (Xu vd., 2023:9).

Sosyal acıdan bakıldığında, 65 yaş ve üzeri Çinli yetişkinlerde, sosyal izolasyonun daha az sayıda dişin ağızda kalması ve diş kaybının hızlanmasıyla ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar ortaya koyduğu gösterilmiştir (Qi vd., 2023: 201). Dolayısıyla yaşlı bireyler sosyal izolasyondan uzak tutulmalı sosyal hayata mutlak katılımları sağlanmalıdır.

Diş kaybı, toplumda yaşayan yaşlı yetişkinler arasında kritik düzeyde kilo kaybı riskini artırmaktadır. Ancak bu risk, Protetik tedaviyle azaltılmaktadır (Kusama vd., 2021:2498). Geriatrik hastalarda protez tedavisinde, genel sağlıkta hızlı bir şekilde değişiklikler olabileceği göz önünde bulundurularak dikkatlice planlanmalıdır. Bu nedenle, mevcut tedavi seçeneklerinin yelpazesi sıklıkla sınırlıdır ve bu da odak noktasının basit, istikrarlı ve sağlam protez konseptleri olması gerektiğini vurgulamaktadır (Nietschke vd., 2021:9). İnsanlar dişlerini hayatlarının ilerleyen dönemlerinde korusalar da, parsiyel protezlere olan ihtiyaç öngörülebilir gelecekte de devam edecektir. Parsiyel protezler, maksimum destek, stabilite ve tutunma sağlayacak ve hijyenik olacak şekilde tasarlanırlarsa, hastalar için tatmin edici sonuçlar sağlayabilir. Bu hastalarda düzenli takip için çok önemlidir. Protez kullanımı oral hastalık riskini artırabileceğinden, kontrol seansları buna göre uyarlanmalıdır (Friel, 2020:39). Bu durum total protezler içinde geçerlidir.

Dental implantların gelişimi ile yaşlı bireylerde ağız rehabilitasyonu başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Yaşın dental implant tedavisi için sınırlayıcı bir faktör olmadığı belirtilmektedir (Sendyk vd.,2017:229). Beyaz ırka ait olanlar ve daha iyi maddi duruma sahip olanlar ile diş ipi kullananlar daha iyi bir dental implant kullanımını ortaya koymuştur (Muniz vd., 2023:56). Bir meta analizde yaşlı bireylerde implant destekli protezlerin sağlanması, yüksek sağkalım oranına sahip öngörülebilir bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir. Ancak implant restorasyonunun işlevsel ve psikososyal faydaları, yaygın tıbbi rahatsızlıklar ve ilgili tedavileriyle ilişkili bildirilen göreceli risklerden daha ağır basması gerektiğinin de altı çizilmiştir (Schimmel vd., 2018:326).

GERODONTOLOJİ HASTALARINDA PERİODONSİYUM VE PERİODONTAL HASTALIKLAR

Yaşlıların yarısından fazlası (%53) orta veya şiddetli periodontal hastalığa sahip olduğu belirtilmiştir. Periodontal hastalık gelişiminde diyabet, kalp hastalığı ve felç gibi kronik rahatsızlıklarla ilişkisine dair artan kanıtlar mevcuttur. Yine kronik rahatsızlıkları olan yaşlılarda ağız sağlığı rahatsızlıkları genellikle ilaç kullanımıyla daha da kötüleşme ihtimali vardır (Raphael, 2017:S44).

Yapılan bir meta-analizde, 2011 ile 2020 yılları arasında dişleri bulunan yetişkinlerde periodontitisin yaklaşık %62 ve şiddetli periodontitisin %23,6 olduğu tahmin edilmiştir. Bu sonuçlar, 1990 ile 2010 yılları arasındaki önceki tahminlere kıyasla yüksek bir periodontitis prevalansı gösterdiği öne sürülmüştür (Trindade vd., 2023: 604).

Periodontal sondlama sırasında kanama sıklığı ile periodontal hastalığın ilerlemesi arasında önemli bir ilişki olduğu ve sonuç olarak, artan kanama

sıklığının sigara içmeyen yaşlılarda periodontal hastalığın ilerlemesi olasılığını artırabileceğini ileri sürülmüştür (Rahardjo vd., 2005:1132). Cep derinliği (CD 4-5 mm ve CD 6 + mm) yaşlı kişilerde orantısız ve oldukça fazla bir dağılım göstermektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, yüksek gelirli ülkelere göre daha fazla diş taşı oluşumu izlenmiştir. Periodontal ceplerin yaygınlığı yüksek gelirli ülkelerde en sık olarak gözlenmiştir (Nazir vd., 2020:6).

Yapılan değerlendirmelerde, 5-aminovalerik asit, serin ve 3TMS (trimethilsilil) türevi gibi belirli metabolitlerin kronik periodontal hastalığı olan yaşlı yetişkinlerin diş eti oluğu sıvısında mevcut olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, bu metabolitler bu hastalarda periodontal hastalığı teşhis etmek için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Rodrigues vd., 2021:6).

Periodontitis ile bozulmuş bilişsel işlev arasındaki ilişkinin hem proinflamatuar diyet yükü hem de D vitamini eksikliği tarafından aracılık ettiği önerilmektedir (Botelho vd., 2021:9).

GERODONTOLOJİ HASTALARINDA ÇÜRÜKLER

Yaşlı yetişkinler genellikle çeşitli kronik tıbbi rahatsızlıklara sahiptir ve birçok ilaç alırlar. Aynı zamanda, genellikle kötü ağız hijyeni ve periodontal hastalığa sahiptirler. Bu durum kök çürükleri gibi ek ağız sağlığı sorunlarını teşvik edebilir ve yetersiz beslenme ve ilerleyici kronik sistemik hastalıklarla ilişkili sistemik komplikasyonları şiddetlendirebilir (Boehm ve Scannapieco,2007:325) .Yaşlı nüfusun öngörülen artışının, yakın gelecekte kök yüzey çürüğünü önleme ve tedavisine erişime ihtiyaç duyan yaşlıların sayısında önemli bir artışa yol açacağı öngörülmektedir (Krithikadatta ve Krishnan, 2022:42). Yaşlı bireylerde, kök çürüğünün plak kontrolü zayıf, DMFT skoru yüksek, koronal çürük, çok sayıda açığa çıkmış kök yüzeyi ve ağız kuruluğu (kserostomi) olan bireylerde tespit edilme olasılığının daha yüksek olduğunu ileri sürülmektedir (Hayes vd., 2016:13).

Streptococcus mutans ve Lactobacilli varlığı, yaşlı yetişkinlerde sırasıyla koronal ve kök çürüklerinin bağımsız bir prediktörüdür. Çürükler ile tükürük akışı ve tükürük tamponlama kapasitesi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.Bu nedenle, yaşlı yetişkinlerde çürük aktivitesini belirlemek için mikrobiyal ve konak faktörlerinin değerlendirilmesi dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır (Mittal.vd., 2021:6).

Ağız hijyenini bağımsız olarak sürdürebilen bireyler, yaşam sonunda nispeten düşük bir çürük seviyesine sahiptir. Ancak, diş çürükleri, işlevsel olarak bakıma bağımlı hastalar yaşamlarının son yıllarına girmeden önce artış göstermektedir (Chen vd., 2013:1348) .

D vitamini eksikliği ile yüksek DMFT skorları arasındaki ilişki, D vitamini eksikliğini gidermeye yönelik etkili halk sağlığı stratejilerinin geliştirilmesi yararına işaret etmektedir (Hung vd.,2024:7).
Bir sistematik incelemenin bulgularına göre, %5 NaF (Sodyum Florür) verniği, %38 GDF (Gümüş Diamin Florid) solüsyonu ve %1,23 APF (asidüle fosfat fluorid) jeli yaşlı yetişkinlerde kök çürüklerini önlemede etkili olabileceğini belirtmektedir (Chan vd.,2022:7).

GERODONTOLOJİ HASTALARINDA KULLANILAN İLAÇLAR ve AĞIZ KURULUĞU

Giderek yaşlanan nüfusta, artmış oranda sistemik hastalıkların görülmesi mantıksal çerçevede izlenebilecek bir durumdur. Bu popülasyonda ilaç kullanımında artması dental tedavi gerçekleştirme esnasında bazı hususların ortaya çıkmasına neden olur. Yaşlı bireylerde mevcut sistemik durum ve kullandığı ilaçlar nedeniyle konsültasyon mekanizmasının çalıştırılması ayrı bir önem arz etmektedir.
Yaşın, eğitim düzeyinin ve doğal diş yapısının farklı sağlık koşulları ve ilaç tüketim alışkanlıklarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Marino vd., 2024:9).

Yüksek düzeyde ilaç alımı, ilaç kaynaklı kserostomi ve hiposalivasyonun giderek daha yaşlı ve geriatrik hastalar için ağız sağlığı sorunları haline geldiği ve disfaji, artmış çürük insidansı, yetersiz beslenme ve yaşam kalitesi gibi diğer ağız ve genel sağlık semptomları üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Tüm sağlık profesyonellerinin hastalarındaki ağız kuruluğu semptomlarını araştırmaya teşvik edilmesi gerekir (Barbe, 2018:882). Bireylerin aldıkları ilaç sayısı ile kserostomi arasında güçlü ve doza bağlı bir ilişki vardır (Storbeck,vd., 2022:230). Öte yandan yapılan bir çalışmada, yaş, cinsiyet ve ilaç sayısının kserostomi ile tükürük akışının azalması arasındaki tutarsızlığın faktörleri olmayabileceğini gösterdiğini önermiştir (Morita vd., 2023:7).
Yaşlı kadınlar ve birden fazla kronik sağlık sorunu, diş eti sorunları bulunan, daha az dişe sahip olanlar kserostomi bildirme olasılığı daha yüksektir. Ayrıca, kserostomisi olanların sıvıları yutma ve katı gıda yeme konusunda zorluk çekme olasılığı artmıştır (Lee vd., 2016:64). Pilokarpin, baş ve boyun kanseri veya Sjogren Sendromu gibi hastalıklar nedeniyle radyasyona bağlı kserostomisi olan kişiler için en iyi performans gösteren ilaç olmaya devam etmektedir. Sadece ilaçtan kaynaklanan ağız kuruluğu olan hastalarda diş minesindeki zararlı etkiyi ortadan kaldıran malik asit kullanımı ile bazı olumlu göstergeler bulunmaktadır (Gil-Montoya vd., 2016:e355).

GERODONTOLOJİ HASTALARINDA ORAL KANSERLER

Geriatride oral kanser taraması, erken teşhisle ilişkili yüksek risk nedeniyle hayati öneme sahiptir. Görsel muayenelerin, yardımcı araçların ve gelişmiş teşhislerin bir kombinasyonunu kullanmak, erken teşhis oranlarını artırabilir, tedavi sonuçlarını iyileştirebilir ve yaşlı yetişkinlerde yaşam kalitesini koruyabilir.
Protez kullanımı, özellikle kötü oturan protezler veya hatta bunların kötü hijyeni, oral kansere ilerleyebilecek komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle, yumuşak doku yaralanmalarının takibi ve şüpheli malign lezyonları olan hastaların sevk edilmesi oral kanser tanımlama ve önleme önlemlerine dahil edilmelidir (Saintrain VD., 2018:5) .

SONUÇ

Yaşlı yetişkin bireylerde diş bakımı, fiziksel ve tıbbi durumlarına ait özel bir dikkat gerektirir. Yaşlı yetişkinler, ağız hastalıkları riski altında olsalar dahi, irdelenen hastalıkların çoğu önlenebilir niteliktedir. Bu yüzden erken tanı ve tedavi ayrı bir önem taşımaktadır. Basit anlaşılır ve önemle odaklı bir yaklaşım oral hastalıkların ilerlemesini durdurulması ve sağlıklı bir ağız kavitesini ortaya çıkarma açısından önemlidir. Çiğneme işlevinin geriye kazandırılması beslenme ve sistemik durumlar açısından ayrı bir önem taşımaktadır. Tüm bunlar gerçekleştirilirken bireylerin sosyal yönleri de mutlak suretle göz önünde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

Aida, J., Takeuchi, K., Furuta, M., Ito, K., Kabasawa, Y., & Tsakos, G. (2022). Burden of Oral Diseases and Access to Oral Care in an Ageing Society. *International dental journal*, *72*(4S), S5–S11.
Alzamil, H., Wu, T. T., van Wijngaarden, E., Mendoza, M., Malmstrom, H., Fiscella, K., Kopycka- Kedzierawski, D. T., Billings, R. J., & Xiao, J. (2021). Removable Denture Wearing as a Risk Predictor for Pneumonia Incidence and Time to Event in Older Adults. *JDR clinical and translational research*, *8*(1), 23800844211049406.
Barbe A. G. (2018). Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. *Drugs & aging*, *35*(10), 877–885.
Boehm, T. K., & Scannapieco, F. A. (2007). The epidemiology, consequences and management of periodontal disease in older adults. *Journal of the American Dental Association (1939)*, *138 Suppl*, 26S–33S.
Botelho, J., Leira, Y., Viana, J., Machado, V., Lyra, P., Aldrey, J. M., Pías-Peleteiro, J. M., Blanco, J., Sobrino, T., & Mendes, J. J. (2021). The Role of Inflammatory

Diet and Vitamin D on the Link between Periodontitis and Cognitive Function: A Mediation Analysis in Older Adults. *Nutrients*, *13*(3), 924.
Chalmers, J. M., & Ettinger, R. L. (2008). Public health issues in geriatric dentistry in the United States. *Dental clinics of North America*, *52*(2), 423–viii.
Chan, A. K. Y., Tamrakar, M., Jiang, C. M., Lo, E. C. M., Leung, K. C. M., & Chu, C. H. (2021). A Systematic Review on Caries Status of Older Adults. *International journal of environmental research and public health*, *18*(20), 10662.
Chan, A. K. Y., Tamrakar, M., Jiang, C. M., Tsang, Y. C., Leung, K. C. M., & Chu, C. H. (2022). Clinical evidence for professionally applied fluoride therapy to prevent and arrest dental caries in older adults: A systematic review. *Journal of dentistry*, *125*, 104273.
Chen, X., Clark, J. J., Preisser, J. S., Naorungroj, S., & Shuman, S. K. (2013). Dental caries in older adults in the last year of life. *Journal of the American Geriatrics Society*, *61*(8), 1345–1350.
Da, D., Wang, F., Zhang, H., Zeng, X., Jiang, Y., Zhao, Q., Luo, J., Ding, D., Zhang, Y., Wu, B., & Shanghai Aging Study (2019). Association between tooth loss and hypertension among older Chinese adults: a community-based study. *BMC oral health*, *19*(1), 277.
Dai, M., Song, Q., Lin, T., Huang, X., Xie, Y., Wang, X., Zheng, L., & Yue, J. (2023). Tooth loss, denture use, and all-cause and cause-specific mortality in older adults: a community cohort study. *Frontiers in public health*, *11*, 1194054.
Erol S, Şişman F.N.,Sezer A,Şentürk İ, Aydın M. (2016).Bir Huzurevindeki Yaşlılara Verilen Eğitimin Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkisi. *ACU Sağlık Bil Derg*, 2016(2):105-111.
Fereshtehnejad, S. M., Garcia-Ptacek, S., Religa, D., Holmer, J., Buhlin, K., Eriksdotter, M., & Sandborgh-Englund, G. (2018). Dental care utilization in patients with different types of dementia: A longitudinal nationwide study of 58,037 individuals. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *14*(1), 10–19.
Fleming, E., Afful, J., & Griffin, S. O. (2020). Prevalence of Tooth Loss Among Older Adults: United States, 2015-2018. *NCHS data brief*, (368), 1–8.
Friel, T., & Waia, S. (2020). Removable Partial Dentures for Older Adults. *Primary dental journal*, *9*(3), 34– 39.
Gaio, E. J., Haas, A. N., Carrard, V. C., Oppermann, R. V., Albandar, J., & Susin, C. (2012). Oral health status in elders from South Brazil: a population-based study. *Gerodontology*, *29*(3), 214–223.
Gil-Montoya, J. A., Silvestre, F. J., Barrios, R., & Silvestre-Rangil, J. (2016). Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, *21*(3), e355–e366.
Hayes, M., Da Mata, C., Cole, M., McKenna, G., Burke, F., & Allen, P. F. (2016). Risk indicators associated with root caries in independently living older adults. *Journal of dentistry*, *51*, 8–14.
Hung, M., Mohajeri, A., Sadri, M., Khodabandeh, E., Zeitoun, I., & Lipsky, M. S. (2024). The Association of Vitamin D Levels and Dental Caries in Older Adults: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*, *16*(14), 2307.
Julkunen, L., Hiltunen, K., Kautiainen, H., Saarela, R. K. T., Pitkälä, K. H., & Mäntylä, P. (2021). Oral disease burden of dentate older adults living in long-term care facilities: FINORAL study. *BMC oral health*, *21*(1), 624.

Kaufman, L. B., Henshaw, M. M., Brown, B. P., & Calabrese, J. M. (2016). Oral Health and Interprofessional Collaborative Practice: Examples of the Team Approach to Geriatric Care. *Dental clinics of North America*, *60*(4), 879–890.

Krithikadatta J., Krishnan A. (2022). Root Caries: Etiopathogenesis and Management. *J Oper Dent Endod*, 7(2):38–43.

Kusama, T., Nakazawa, N., Kiuchi, S., Kondo, K., Osaka, K., & Aida, J. (2021). Dental prosthetic treatment reduced the risk of weight loss among older adults with tooth loss. *Journal of the American Geriatrics Society*, *69*(9), 2498–2506.

Lee, K. H., & Choi, Y. Y. (2019). Association between oral health and dementia in the elderly: a population- based study in Korea. *Scientific reports*, *9*(1), 14407.

Lee, Y. S., Kim, H. G., & Moreno, K. (2016). Xerostomia Among Older Adults With Low Income: Nuisance or Warning?. *Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing*, *48*(1), 58–65.

Marino, R., Glenister, K., Bourke, L., Simmons, D. (2024). Prevalence of Medical Conditions and Medication Usage: Implications for Oral Health among Older Adults in Rural Victoria. *Appl. Sci.*, 14, 7270.

Mittal, R., Tan, K. S., Wong, M. L., & Allen, P. F. (2021). Correlation between microbial host factors and caries among older adults. *BMC oral health*, *21*(1), 47.

Morita, I., Morioka, H., Abe, Y., Nomura, T., Nakashima, S., Sugiura, I., Inagawa, Y., Kondo, Y., Kameyama, C., Kondo, K., & Kobayashi, N. (2023). Discordance between hyposalivation and xerostomia among community-dwelling older adults in Japan. *PloS one*, *18*(3), e0282740.

Muniz, F. W. M. G., Fernandez, M. D. S., Pacheco, K. E., Martins, M. W., Trevisan, T. C., Zatt, F. P., & Colussi, P. R. G. (2023). Use of dental implants among older adults of two southern Brazilian cities: A population-based cross-sectional study. Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry, 43(1), 56–66.

Natto, Z. S., Aladmawy, M., Alasqah, M., & Papas, A. (2014). Factors contributing to tooth loss among the elderly: A cross sectional study. *Singapore dental journal*, *35*, 17–22.

Nazir, M., Al-Ansari, A., Al-Khalifa, K., Alhareky, M., Gaffar, B., & Almas, K. (2020). Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *TheScientificWorldJournal*, *2020*, 2146160.

Nitschke, I., Wendland, A., Weber, S., Jockusch, J., Lethaus, B., & Hahnel, S. (2021). Considerations for the Prosthetic Dental Treatment of Geriatric Patients in Germany. *Journal of clinical medicine*, *10*(2), 304.

Ozkan, Y., Ozcan, M., Kulak, Y., Kazazoglu, E., & Arikan, A. (2011). General health, dental status and perceived dental treatment needs of an elderly population in Istanbul. *Gerodontology*, *28*(1), 28–36.

Prince, M. J., Wu, F., Guo, Y., Gutierrez Robledo, L. M., O'Donnell, M., Sullivan, R., & Yusuf, S. (2015). The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet (London, England)*, *385*(9967), 549–562.

Qi, X., Pei, Y., Wang, K., Han, S., & Wu, B. (2023). Social isolation, loneliness and accelerated tooth loss among Chinese older adults: A longitudinal study. *Community dentistry and oral epidemiology*, *51*(2), 201–210.

Qi, X., Zhu, Z., Plassman, B. L., & Wu, B. (2021). Dose-Response Meta-Analysis on Tooth Loss With the Risk of Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*, *22*(10), 2039–2045.

Rahardjo, A., Yoshihara, A., Amarasena, N., Ogawa, H., Nakashima, K., & Miyazaki, H. (2005). Relationship between bleeding on probing and periodontal disease progression in community- dwelling older adults. *Journal of clinical periodontology*, *32*(11), 1129–1133.

Ramsay, S. E., Whincup, P. H., Watt, R. G., Tsakos, G., Papacosta, A. O., Lennon, L. T., & Wannamethee, S. G. (2015). Burden of poor oral health in older age: findings from a population-based study of older British men. *BMJ open*, *5*(12), e009476.

Raphael C. (2017). Oral Health and Aging. *American journal of public health*, *107*(S1), S44–S45.

Rocha-Ortiz, J. A., Tepox-Puga, S. M., Borges-Yañez, S. A., Mendoza-Rodríguez, M., Escoffié-Ramirez, M., Minaya-Sánchez, M., Casanova-Rosado, J. F., Casanova-Rosado, A. J., Pontigo-Loyola, A. P., & Medina-Solis, C. E. (2023). Tooth Loss and Associated Factors in Mexican Older Adults in Nursing Homes: A Multicenter Cross-Sectional Study. *BioMed research international*, *2023*, 4169097.

Rodrigues, W. F., Miguel, C. B., Agostinho, F., da Silva, G. V., Lazo-Chica, J. E., Naressi Scapin, S. M., Napimoga, M. H., Trindade-da-Silva, C. A., Krieger, J. E., Pereira, A. D. C., Oliveira, C. J. F., Soares, S. C., & Ueira-Vieira, C. (2021). Metabolomic Evaluation of Chronic Periodontal Disease in Older Adults. *Mediators of inflammation*, *2021*, 1796204.

Saintrain, M. V. L., Bandeira, A. B. V., Pequeno, L. L., Bizerril, D. O., Marques, P. L. P., & Viana, F. A. C. (2018). Oral health of older people: tracking soft tissue injuries for the prevention of oral cancer. *Revista da Escola de Enfermagem da U S P*, *52*, e03380.

Savoca, M. R., Arcury, T. A., Leng, X., Chen, H., Bell, R. A., Anderson, A. M., Kohrman, T., Frazier, R. J., Gilbert, G. H., & Quandt, S. A. (2010). Severe tooth loss in older adults as a key indicator of compromised dietary quality. *Public health nutrition*, *13*(4), 466–474.

Schimmel, M., Srinivasan, M., McKenna, G., & Müller, F. (2018). Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: A systematic review and meta-analysis. *Clinical oral implants research*, *29 Suppl 16*, 311–330.

Sendyk, D. I., Rovai, E. S., Pannuti, C. M., Deboni, M. C., Sendyk, W. R., & Wennerberg, A. (2017). Dental implant loss in older versus younger patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of oral rehabilitation*, *44*(3), 229–236.

Shoaee S.H., Sharifi F., Ghavidel Parsa P., Sobhaninejad S.H., Heydari M.H., Sofi-Mahmudi A.(2024) Dental Caries among the Elderly in Iran: A Meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran*,(5 F:11.eb);38

Spatzier, H., Stillhart, A., Hillebrecht, A. L., McKenna, G., & Srinivasan, M. (2021). Cost of providing a mobile dental service for dependent older people. *Gerodontology*, *38*(4), 387–394.
Storbeck, T., Qian, F., Marek, C., Caplan, D., & Marchini, L. (2022). Dose-dependent association between xerostomia and number of medications among older adults. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, *42*(3), 225–231.
TDB. (2023)Ağız Diş Sağlığı Stratejisi-2023, Çalışma Grubu https://www.tdb.org.tr/tdb/MSS_CALISMA_GRUBU_RAPORLARI/2012_Ulusal_ADS(eriskin_yasli)_CGR.doc adresinden 24 Kasım 2024 tarihinde alınmıştır.
Tonetti, M. S., Bottenberg, P., Conrads, G., Eickholz, P., Heasman, P., Huysmans, M. C., López, R., Madianos, P., Müller, F., Needleman, I., Nyvad, B., Preshaw, P. M., Pretty, I., Renvert, S., Schwendicke, F., Trombelli, L., van der Putten, G. J., Vanobbergen, J., West, N., Young, A., … Paris, S. (2017). Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing - Consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*, *44 Suppl 18*, S135–S144.
Trindade, D., Carvalho, R., Machado, V., Chambrone, L., Mendes, J. J., & Botelho, J. (2023). Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Journal of clinical periodontology*, *50*(5), 604–626.
TUİK.(2023). İstatistiklerle Yaşlılar, 2022. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslilar-2022-49667#:~:text=T%C3%9C%C4%B0K%20Kurumsal&text=Ya%C5%9Fl%C4%B1%20n%C3%BCfus%20olarak%20kabul%20edilen,451%20bin%20669%20ki%C5%9Fi%20oldu. adresinden 18 Kasım 2024 tarihinde alınmıştır.
Turton, B., Alqunaybit, G., Tembhe, A., Qari, A., Rawal, K., Mandel, E., Calabrese, J., & Henshaw, M. (2024). Estimation of Oral Disease Burden among Older Adults in LTC: A Scoping Review. *International journal of environmental research and public health*, *21*(3), 248.
UN, Department of Economic and Social Affairs. (2023). World Social Report 2023: Leaving No one Behind in an Aging World. https://www.un.org/development/desa/dspd/wp-content/uploads/sites/22/2023/01/WSR_2023_Chapter_Key_Messages.pdf adresinden 18 Kasım 2024 tarihinde alınmıştır.
Vu, G. T., Little, B. B., Lai, P. C., & Cheng, G. L. (2022). Tooth loss and uncontrolled diabetes among US adults. *Journal of the American Dental Association*, *153*(6), 542–551.
Winning, L., Naseer, A., De Looze, C., Knight, S. P., Kenny, R. A., & O'Connell, B. (2022). Tooth loss and cognitive decline in community dwelling older Irish adults: A cross-sectional cohort study. *Journal of dentistry*, *119*, 104077.

Xu, X., Zhao, Y., Wu, B., Pei, Y., & Gu, D. (2023). Association between tooth loss and frailty among Chinese older adults: the mediating role of dietary diversity. *BMC geriatrics*, *23*(1), 668.

Yang, H. L., Li, F. R., Chen, P. L., Cheng, X., Mao, C., & Wu, X. B. (2022). Tooth Loss, Denture Use, and Cognitive Impairment in Chinese Older Adults: A Community Cohort Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, *77*(1), 180–187.

Yoon, J. H., Tong, N., & Wyatt, C. C. L. (2023). Tooth loss and dementia amongst older adults residing in long-term care facilities in Vancouver: A case-control study. *Gerodontology*, *40*(4), 491–500.

Zelig, R., Goldstein, S., Touger-Decker, R., Firestone, E., Golden, A., Johnson, Z., Kaseta, A., Sackey, J., Tomesko, J., & Parrott, J. S. (2022). Tooth Loss and Nutritional Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JDR clinical and translational research*, *7*(1), 4–15.

Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Kontrolünde Hemşirenin Rolü

İlknur PALAZ [1]

1- Öğr. Gör.; Gümüşhane Üniversitesi Şiran Dursun Keleş Sağlık Hizmetleri MYO Diyaliz Pr. ilknurpalaz@gumushane.edu.tr ORCID No: 0000-0002-5381-8135

ÖZET

Bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH), kronik, uzun süreli ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen hastalıklardır. Dünya çapında ölüm nedenlerinin yaklaşık %71'ini oluşturan bu hastalıklar, özellikle kalp-damar hastalıkları, kanser, kronik solunum yolu hastalıkları ve diyabet şeklinde öne çıkmaktadır. WHO verilerine göre, düşük ve orta gelirli ülkelerde BOH'ların sağlık üzerindeki yükü daha belirgindir. Bu hastalıkların çoğu, yetersiz beslenme, fiziksel hareketsizlik, tütün ve alkol kullanımı gibi önlenebilir risk faktörleriyle ilişkilidir. Ayrıca yaşlanan nüfus ve artan yaşam beklentisiyle BOH insidansı giderek artmaktadır. Hemşireler, BOH'ların önlenmesi ve yönetiminde kritik bir rol oynar. Sağlık eğitimi, yaşam tarzı değişikliklerinin teşviki ve tedaviye uyumun artırılmasında hemşirelerin rehberliği hastaların sağlık sonuçlarını iyileştirmektedir. Bunun yanı sıra hemşireler, halk sağlığı kampanyalarına liderlik ederek, risk faktörleri konusunda farkındalık yaratmakta ve toplum sağlığının korunmasında aktif görev almaktadır.

Anahtar Kelimeler – Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar, Kronik Hastalıklar, Toplum, Önleme, Hemşire.

GİRİŞ

Bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH), çoğunlukla kronik, uzun süreli, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve ciddi komplikasyonlara yol açabilen hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Bulaşıcı olmayan hastalıkların en sık görülenleri kalp-damar hastalıkları, kanser, kronik solunum yolu hastalıkları ve diyabettir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre dünya çapındaki tüm ölümlerin yaklaşık %71'i bu hastalıklardan kaynaklanmaktadır, yani her yıl yaklaşık 41 milyon insan ölmektedir (World Health Organizasyon, 2021). BOH'lar dünya çapında, özellikle de düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli bir sağlık yükünü temsil etmektedir. Bu hastalıkların çoğu, önlenebilir risk faktörleri olan yetersiz beslenme, fiziksel hareketsizlik, tütün ve alkol kullanımıyla bağlantılıdır. Ek olarak, yaşlanan nüfus ve artan yaşam beklentisiyle birlikte BOH insidansı da artmaktadır (GBD 2019; Diseases and Injuries Collaborators, 2020).

Toplum sağlığının korunması ve iyileştirilmesi için, bireylerin sağlık durumlarının kontrol altında tutulması gerekmektedir (Palaz, 2023). Hemşireler, bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde birinci basamak sağlık profesyonelleri olarak önemli bir rol oynamaktadır. Hem bireysel bakım hizmetlerinde hem de toplum sağlığı düzeyinde önemli bir rol üstlenen hemşireler, hastaların hastalık süreçlerini yönetmelerine, sağlıklarını iyileştirmelerine ve risk faktörlerini kontrol etmelerine yardımcı olmaktadır. Özellikle kronik hastalık yönetiminde hemşireler, bireyin sağlık bilgisini artırarak hastaların yaşam tarzı değişiklikleri yapmasına, tedaviye

uyumunu artırmasına ve hastalığın ilerlemesini önlemesine rehberlik eder (Smeltzer & Bare, 2020). BOH'lar sadece bireyleri değil, toplumu ve sağlık sistemini de derinden etkileyen hastalıklardır. Bu hastalıkların neden olduğu tedavi maliyetleri ve iş gücü kayıpları da ciddi ekonomik sonuçlar doğurmaktadır. BOH ile etkili bir şekilde mücadele etmek için bireysel ve toplumsal düzeyde önleme ve yönetim stratejileri geliştirilmelidir. Bu aşamada hemşireler halk sağlığı kampanyalarına liderlik etmek, risk faktörleri konusunda farkındalık yaratmak, bireyin sağlık durumunu tarama ve izleme programlarını uygulamak gibi birçok alanda aktif rol oynamaktadır (Anderson & Burris, 2017). Hemşireler, özellikle toplumsal bakım ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde hayati bir rol oynamakta olup, bulaşıcı olmayan hastalıkların erken teşhisi ve bireyin yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için temel hizmet sağlayıcılardır.

Mobil uygulamaların ilk zamanlarında standart ihtiyaçların giderilmesi amaçlanmış ancak daha sonra hayatı kolaylaştırmaya ve pratikleştirmeye yönelik dönüşümler gerçekleştirilmiştir (Çelik & Taş, 2023). Mobil cihazlarda bulunan özellikler, bilgi edinebilme, iletişim kurulabilme ve verimli vakit geçirme gibi imkanları bünyesinde barındırmaktadır (Çelik & Taş, 2021). Mobil sağlık uygulamaları bulaşıcı olmayan hastalıkların (BOH) yönetiminde giderek daha önemli bir araç haline gelmiştir. Bu uygulamalar hastaların sağlıklarını takip etmelerine, tedavi planlarına uymalarına ve sağlık uzmanlarıyla daha etkili iletişim kurmalarına olanak tanımaktadır. Özellikle diyabet, hipertansiyon ve kronik solunum yolu hastalıkları gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılan mobil uygulamalar, hastaların tedavi sürecini evde takip etmelerine ve semptomlarını düzenli olarak kaydetmelerine olanak sağlamaktadır (WHO, 2016). Araştırmalar bu uygulamaların tedaviye uyumu arttırdığını ve komplikasyon riskini azalttığını göstermektedir (Bauer ve ark. 2014). Ayrıca mobil uygulamalar sayesinde hastaların sağlık bilgilerine erişim kolaylaşmakta ve sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri teşvik edilmektedir (Dennison ve ark., 2013). Türkiye'de e-Nabız gibi ulusal sağlık sistemine entegre mobil uygulamalar, bireylerin sağlık bilgilerini takip etmelerine ve hastalıklarının yönetimi konusunda daha bilinçli kararlar almalarına yardımcı olmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2020).

Son yıllarda bulaşıcı olmayan hastalıklarla mücadeleye yönelik küresel çabalar, halk sağlığı politikalarının iyileştirilmesi ve sağlık hizmetlerine erişimin genişletilmesi konusunda önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013'ten 2020'ye kadar yürüttüğü Bulaşıcı Olmayan Hastalıklara İlişkin Küresel Eylem Planı, bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi ve kontrolü için ülkeler arasındaki işbirliğini teşvik etmekte ve bu bulaşıcı olmayan hastalıkların neden olduğu erken ölümlerin sayısını %25 oranında azaltmayı hedeflemektedir (World Health Organization, 2013). Ancak bu hedeflere ulaşmak için bireylerde ve sağlık profesyonellerinde farkındalığın artırılması ve risk faktörlerine karşı etkin

müdahalenin yapılması önemlidir. Hemşirenin bu süreçteki rolü basit hasta bakımının ötesine geçer ve aynı zamanda halk sağlığı eğitimine ve bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesine yönelik stratejik müdahalelere de katkıda bulunur (Epping-Jordan ve ark., 2004).

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar ve Risk Faktörleri

BOH'ın kontrol edilebilir risk faktörleri arasında tütün kullanımı, sağlıksız beslenme, fiziksel inaktivite ve alkol tüketimi öne çıkmaktadır. DSÖ'ye göre 2020 yılında dünya nüfusunun %22,3'ü tütün kullanırken, %6,4'ü düzenli alkol tüketmektedir (WHO, 2020). Türkiye'de ise hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi durumlar BOH'ın yaygınlaşmasında önemli rol oynamaktadır. Diyette aşırı tuz tüketimi, hipertansiyonun temel nedenlerinden biridir ve tuz tüketiminin azaltılmasına yönelik çeşitli girişimler bulunmaktadır (Öztürk & Garipağaoğlu, 2018).

Dünya'da ve Türkiye'de Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Durumu

BOH dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya çapındaki ölümlerin %71'i bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Bu ölümlerin çoğunluğu kalp hastalığı, kanser ve kronik solunum yolu hastalıklarından kaynaklanmaktadır. 2020 yılında yaklaşık 41 milyon kişi bulaşıcı olmayan hastalıklardan hayatını kaybetmiştir. BOH'ların küresel yükü, özellikle BOH'lardan kaynaklanan ölümlerin BOH'lardan kaynaklanan tüm ölümlerin %85'ini oluşturduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde belirgindir (World Health Organization, 2020).

Türkiye'de BOH'lar mortalite ve hastalık yükü açısından önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 2019 yılında ölümlerin yüzde 88'i bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanmıştır. En yaygın ölüm nedenleri kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve kronik solunum yolu hastalıklarıdır (TÜİK, 2020). Ayrıca Türkiye'de diyabet görülme sıklığının son yıllarda önemli ölçüde arttığı görülmektedir; yetişkin nüfusun yaklaşık %13'üne diyabet tanısı konulmuştur (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Türkiye'de en sık görülen bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) arasında kalp-damar hastalıkları (kardiyovasküler hastalıklar) ilk sırayı almaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) verilerine göre ölümlerin çoğu kalp-damar hastalıklarından kaynaklanmaktadır. 2019 verilerine göre ise Türkiye'deki tüm ölümlerin %37,1'i kalp-damar hastalığından kaynaklanmaktadır. (TÜİK, 2020).

Bunun dışında, kanser, kronik solunum yolu hastalıkları (örneğin KOAH ve astım) ve diyabet gibi hastalıklar da yaygın BOH'lar arasında yer almaktadır. Bu hastalıklar da Türkiye'deki genel hastalık yüküne ve ölüm nedenlerine önemli katkılarda bulunmaktadır. Özellikle son yıllarda diyabet

prevalansında belirgin bir artış yaşandığı rapor edilmiştir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Dünyada en yaygın bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) arasında kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik solunum yolu hastalıkları, diyabet ve obezite öne çıkmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle kalp krizi ve felç gibi durumlarla, dünya genelinde BOH kaynaklı ölümlerin en büyük nedenidir ve her yıl yaklaşık 17.9 milyon insanın ölümüne yol açmaktadır (Roth et al., 2020). Kanser ise yılda yaklaşık 9.6 milyon ölüme sebep olarak ikinci sırada yer almakta, özellikle akciğer, meme ve kolon kanserleri yaygın görülmektedir (Bray et al., 2018). Kronik solunum yolu hastalıkları, özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım, dünya çapında milyonlarca insanı etkilemekte ve yılda yaklaşık 3.9 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır (GOLD, 2019). Diyabet, özellikle Tip 2 diyabet, sağlıksız beslenme ve fiziksel hareketsizlikle ilişkilidir ve yaklaşık 1.5 milyon ölümle ilişkilendirilmiştir, aynı zamanda ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır (International Diabetes Federation, 2020). Obezite ise BOH'ların önemli bir risk faktörüdür ve dünya genelinde 650 milyondan fazla yetişkinin aşırı kilolu ya da obez olduğu rapor edilmiştir, bu da BOH gelişiminde önemli bir katkı sunmaktadır (Ng et al., 2014). Bu hastalıkların büyük bir kısmı yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıyla önlenebilir, bu nedenle küresel sağlık stratejileri bu alanlara odaklanmaktadır.

Türkiye'de Bulaşıcı Olmayan Hastalıkları (BOH) Önleme Stratejileri

Tütün ve Alkol Kullanımının Azaltılması

Tütün ve alkol tüketimi bulaşıcı olmayan hastalıkların en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Türkiye, özellikle sigara içiminin azaltılmasını amaçlayan Dünya Sağlık Örgütü Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi'ni imzalayarak tütünle mücadelede çeşitli yasal hükümleri benimsemiştir. Bunlar arasında kapalı alanlarda sigara içmenin yasaklanması, tütün ürünlerinin reklam ve tanıtımının kısıtlanması ve sigara paketlerine caydırıcı sağlık uyarılarının konulması yer almaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2018). Aynı şekilde, alkol tüketiminin azaltılması için de çeşitli yasal düzenlemeler ve farkındalık kampanyaları yürütülmektedir.

Sağlıklı Beslenme ve Obezitenin Önlenmesi

Kötü beslenme alışkanlıkları diyabet, kalp-damar hastalıkları ve bazı kanser türleri gibi bulaşıcı olmayan hastalıklara neden olabilir. Türkiye Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı aracılığıyla insanların sağlıklı beslenme alışkanlıkları geliştirmelerine yardımcı olmayı hedeflemektedir. Bu strateji çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi, sağlıklı yiyecek ve içecek tüketiminin teşvik edilmesi, fiziksel aktivitenin arttırılması gibi birçok unsuru içermektedir. (Sağlık Bakanlığı, 2019).

Fiziksel Aktivitenin Teşvik Edilmesi

Yetersiz fiziksel aktivite bulaşıcı olmayan hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Bu bağlamda Türkiye'de toplumu daha aktif bir yaşam tarzına yönlendirmeyi amaçlayan çeşitli programlar hayata geçirilmektedir. Özellikle bireylerin daha fazla egzersiz yapmasına olanak sağlayan "sağlıklı hayat merkezleri" oluşturulmuş ve toplu taşıma yerine yürümeyi teşvik eden bilinçlendirme kampanyaları başlatılmıştır. (Sağlık Bakanlığı, 2019).

Tuz Tüketiminin Azaltılması

Çok fazla tuz tüketmek hipertansiyon ve kalp hastalığı gibi bulaşıcı olmayan hastalıklara yol açmaktadır. Türkiye, tuz tüketimini azaltmak amacıyla Türkiye Tuz Azaltma Programı'nı başlatmıştır. Bu program, halk arasında farkındalık yaratma, gıda üreticilerini tuz miktarını azaltmaya teşvik etme ve restoranlarda tuz kullanımını sınırlama gibi birçok önlemi içermektedir (Sağlık Bakanlığı, 2018).

BOH Risk Faktörleri ile Mücadelede Sağlık Eğitimi

Bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesinde toplumsal farkındalığın önemi büyüktür. Bu nedenle Türkiye, ulusal halk sağlığı eğitim programları düzenleyerek halkı BOH konusunda bilgilendirmeyi ve farkındalık yaratmayı amaçlamaktadır. Hemşireler ve diğer sağlık profesyonelleri bu eğitimlerde aktif rol alarak sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerini teşvik etmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2019).

Diyabet, Hipertansiyon ve Diğer Kronik Hastalıkların Erken Teşhisi

BOH'ların erken teşhisi ve düzenli takip programları, hastalıkların ilerlemesini engelleyebilmektedir. Türkiye'de diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi BOH'ların erken teşhis edilmesi amacıyla çeşitli tarama programları uygulanmaktadır. Bu kapsamda, toplum sağlığı merkezleri önemli roller üstlenmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2019).

Multisektörel İşbirlikleri

Türkiye, BOH'ların önlenmesinde sadece sağlık sektörüyle sınırlı kalmayıp eğitim, tarım, spor ve medya gibi çeşitli sektörlerle işbirliği yapmaktadır. Bu, daha kapsamlı ve etkili bir mücadele stratejisi oluşturmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2019). Türkiye, BOH'ların önlenmesi için tütün, alkol ve sağlıksız yiyecek tüketimi gibi risk faktörlerine yönelik çeşitli yasal düzenlemeler getirmiştir. Ayrıca, spor yapma olanaklarını artıran politikalar ve toplum sağlığını koruyucu düzenlemeler geliştirilmiştir.

Dünyada Bulaşıcı Olmayan Hastalıkları (BOH) Önleme Stratejileri

Dünya Sağlık Örgütü'nün Küresel Eylem Planı

Dünya Sağlık Örgütü, bulaşıcı olmayan hastalıklarla mücadelede önemli bir rol oynamaktadır. "2013-2020 Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Küresel Eylem Planı" bulaşıcı olmayan hastalıkların küresel yükünü azaltmaya yönelik kapsamlı bir stratejidir. Plan özellikle dört temel risk faktörünü (sigara içmek, kötü beslenme, fiziksel aktivite eksikliği ve zararlı alkol tüketimi) ele almaktadır. DSÖ'nün hedefi, BOH'lardan kaynaklanan

erken ölümleri 2025 yılına kadar %25 azaltmaktır. (World Health Organization, 2013).

Tütünle Mücadele Stratejileri

Tütün kullanımı, küresel BOH yüküne önemli bir katkı sağlar. DSÖ'nün Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (FCTC), dünya çapında tütün kullanımının azaltılması için en önemli stratejik adımlardan biridir. Anlaşmada tütün ürünlerinin reklam, tanıtım ve sponsorluğunun yasaklanması, kapalı alanlarda tütün kullanımının kısıtlanması ve ürün ambalajlarına sağlık uyarılarının konulması öngörülmektedir. Birçok ülke bu sözleşmeye taraf olmuş ve ulusal tütün karşıtı politikalarını bu çerçevede düzenlemiştir. (World Health Organization, 2003).

Sağlıklı Beslenme ve Obeziteyi Önleme Stratejileri

Sağlıksız beslenme alışkanlıkları, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi BOH'ların önemli bir nedenidir. DSÖ ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), sağlıklı beslenme politikaları geliştirilmesi konusunda ülkeleri teşvik etmektedir. Bu politikalar, özellikle işlenmiş gıdalardaki yüksek şeker, tuz ve yağ miktarlarının azaltılmasını, sağlıklı yiyeceklere erişimin artırılmasını ve gıda üreticilerinin sorumlu davranışlarını teşvik etmeyi amaçlamaktadır (World Health Organization, 2018).

Fiziksel Aktivitenin Artırılması

Yetersiz fiziksel aktivite, dünya genelinde önemli bir BOH risk faktörüdür. DSÖ'nün "Fiziksel Aktivite Küresel Stratejisi" kapsamında, bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin artırılması teşvik edilmektedir. Bu strateji, güvenli yürüyüş yolları ve yeşil alanlar oluşturarak, toplu taşıma sistemlerini iyileştirerek ve spor yapma fırsatlarını artırarak okullarda ve işyerlerinde fiziksel aktiviteyi teşvik eden programların geliştirilmesini önermektedir. (World Health Organization, 2018).

Alkol Tüketimini Azaltma Stratejileri

Zararlı alkol tüketimi, BOH'ların gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. DSÖ, dünya genelinde zararlı alkol tüketimini azaltmak amacıyla ülkelerin vergi politikalarını sıkılaştırmalarını, alkol ürünlerinin reklamlarının sınırlanmasını ve gençler arasındaki alkol tüketimini azaltmaya yönelik farkındalık kampanyalarının düzenlenmesini önermektedir. Pek çok ülke, alkol tüketimi ile ilgili sınırlamaları artırarak BOH riskini azaltma yoluna gitmiştir (World Health Organization, 2018).

Tuz Tüketiminin Azaltılması

Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyesi dünya çapında tuz tüketiminin %30 oranında azaltılmasıdır. Bu amaca ulaşmak için işlenmiş gıdalardaki tuzun azaltılması, bireyler arasında bilinçlendirme kampanyalarının yapılması, tuz kullanımının sınırlandırılması gibi stratejiler gıda sektörüyle işbirliği içinde uygulanmaktadır (World Health Organization, 2018).

Kronik Hastalıkların Erken Teşhisi ve Yönetimi

BOH'ların erken teşhisi ve düzenli izlenmesi, bu hastalıkların ilerlemesini ve komplikasyonlarını önlemede kritik bir rol oynamaktadır. DSÖ ve diğer sağlık otoriteleri, kronik hastalıkların erken teşhisi için ulusal tarama programları geliştirilmesini teşvik etmektedir. Özellikle hipertansiyon, diyabet ve kanser gibi hastalıklar için düzenli kontroller ve tarama programları önem kazanmaktadır (World Health Organization, 2013).

Multisektörel İşbirlikleri

BOH'ların önlenmesinde sağlık sektörü dışındaki alanların katılımı da büyük önem taşımaktadır. Eğitim, tarım, spor, ulaşım ve medya gibi sektörler, BOH'ların risk faktörlerini azaltma konusunda işbirliği yapmalıdır. DSÖ, ülkeler arasında multisektörel işbirliğini artırmayı ve bu hastalıkların önlenmesinde ortak bir yaklaşım geliştirmeyi önermektedir (World Health Organization, 2013).

Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri (SKH)

Dünya genelinde BOH'larla mücadele, Birleşmiş Milletler'in Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri (SKH) ile de uyumlu olarak yürütülmektedir. SKH'lerin 3. hedefi olan "sağlıklı bireyler" kapsamında BOH'ların önlenmesi ve yönetimi ile ilgili hedefler belirlenmiştir. Bu hedefler arasında tütün kullanımı, obezite, alkol tüketimi ve fiziksel aktivite gibi konular yer almaktadır (United Nations, 2015).

Hemşirelerin Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların (BOH) Yönetimindeki Rolü

Bulaşıcı olmayan hastalıkların (BOH) erken tanısı ve risk değerlendirmesinde hemşirelere önemli sorumluluklar düşmektedir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan hemşireler kişilere yönelik tarama programları düzenleyerek diyabet, hipertansiyon ve kanser gibi hastalıkların erken tanısına katkıda bulunmaktadır. Risk faktörlerinin değerlendirilmesinde, bireylerin sağlık durumunun izlenmesinde ve erken müdahalenin sağlanmasında hayati bir rol oynarlar. (World Health Organization, 2018). BOH'larla mücadelede, hastaların ve ailelerinin hastalık konusunda bilgilendirilmesi önemlidir. Hemşireler, sağlık eğitimi ve hastalık yönetimi hakkında bilgi vererek bireyleri sağlıklı bir yaşam tarzına yönlendirmektedir. Örneğin, diyabet hastalarını kan şekeri kontrolü, insülin uygulama teknikleri ve doğru beslenme planlaması konusunda eğiterek ilaç uyumunu da artırmaktadır. Ayrıca, aile bireylerinin de bu sürece dahil edilmesi, hastanın sosyal destek ağını güçlendirir ve yönetimi kolaylaştırır (Zeytinoğlu & Çınar, 2016).

Hemşireler, bulaşıcı olmayan hastalıklarla (BOH) yaşayan bireylerin kronik hastalık yönetiminde rehberlik ederek tedavi süreçlerini kolaylaştırmaktadırlar. Diyabet, hipertansiyon, kronik solunum yolu hastalıkları ve kalp hastalıkları gibi kronik durumlarda, hastaların günlük yaşamlarını sürdürebilmeleri için gerekli olan tedavi planlarının

uygulanmasında kritik bir rol oynarlar. Hemşireler, aynı zamanda ilaç yönetimi, semptomların takibi ve yaşam tarzı değişiklikleri konusunda hastalara destek sunarak komplikasyonların erken dönemde fark edilmesi ve gerekli müdahalelerin yapılması sürecinde önemli sorumluluklar üstlenirler (Clark & Parry, 2017). Hemşireler, BOH'ların önlenmesi ve yönetiminde sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerini teşvik ederek bireyler ve toplum düzeyinde önemli katkılarda bulunurlar. Sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılması, fiziksel aktivitenin artırılması ve tütün ile alkol kullanımının azaltılması gibi konularda rehberlik sağlarlar. Özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde görev yapan hemşireler, bireyleri bu alanlarda motive ederek BOH riskini azaltmaya yönelik bireysel müdahaleler gerçekleştirirler (Mendis, 2017).

BOH'ların yönetimi, genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Hemşireler, doktorlar, diyetisyenler, fizyoterapistler ve diğer sağlık profesyonelleriyle iş birliği yaparak hastaların tedavi süreçlerinin koordinasyonunu sağlarlar. Bu multidisipliner yaklaşım, hastaların ihtiyaçlarına daha kapsamlı ve bireyselleştirilmiş çözümler sunulmasına olanak tanır. Hemşireler, tedavi planlarının uygulanmasında merkezi bir rol oynar ve hastaların tedavi süreçlerini sürekli izleyerek ilerlemelerini takip ederler (Yıldız & Yıldız, 2019). Kronik hastalıklar, hastalar üzerinde psikolojik ve sosyal zorluklar yaratabilir. Hemşireler, bu zorluklarla başa çıkabilmeleri için hastalara ve ailelerine psikososyal destek sağlayarak, hastaların hastalık yönetiminde daha iyi bir uyum sağlamalarına yardımcı olurlar. Aynı zamanda rehabilitasyon süreçlerinde aktif rol alarak hastaların fiziksel ve zihinsel iyileşme süreçlerini desteklerler. Örneğin, kalp krizi geçiren bir hastanın yeniden günlük aktivitelerine dönebilmesi için gerekli rehabilitasyon programlarını uygularlar (Lee & Jones, 2015). Hemşireler, toplum sağlığına yönelik koruyucu hizmetler sunarak, BOH'ların yayılmasını önlemeye yönelik stratejik müdahalelerde bulunurlar. Okullar, iş yerleri ve toplumsal kurumlarda düzenledikleri sağlık taramaları, farkındalık kampanyaları ve eğitim programları ile toplumun genel sağlık durumunu iyileştirmeyi amaçlarlar. Bu tür koruyucu programlar, BOH'ların yayılmasını ve ilerlemesini engellemeye yönelik önemli stratejiler geliştirmelerine olanak tanır (Bodenheimer & Pham, 2010).

SONUÇ

Hemşireler, bulaşıcı olmayan hastalıkların yönetiminde çok yönlü bir rol üstlenmektedirler. Erken teşhis, hasta eğitimi, sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerinin teşviki, kronik hastalık yönetimi ve psikososyal destek gibi pek çok alanda kritik sorumluluklar taşırlar. Hemşirelerin multidisipliner ekiplerle işbirliği içinde çalışmaları, BOH'ların daha etkili yönetilmesini

sağlar. Bu nedenle hemşirelerin BOH yönetimindeki katkıları, bireylerin ve toplumun genel sağlık düzeyini iyileştirme açısından vazgeçilmezdir.

Sonuç olarak, bulaşıcı olmayan hastalıkların (BOH) yönetiminde hemşirelerin rolü, yalnızca bireysel hasta bakımı ile sınırlı kalmamakta, aynı zamanda toplum sağlığının geliştirilmesi ve korunmasına yönelik stratejik müdahaleleri de içermektedir. Hemşireler, BOH'ların erken teşhisi, risk faktörlerinin değerlendirilmesi, tedavi planlarının uygulanması ve yaşam tarzı değişikliklerinin teşvik edilmesi gibi çok boyutlu görevleri üstlenirler. Bu süreçte hastalara sağladıkları eğitim ve psikososyal destek, hastalıkların yönetiminde hasta uyumunu artırmakta ve komplikasyonların önlenmesine katkı sağlamaktadır. Ayrıca hemşirelerin multidisipliner ekiplerle işbirliği içinde çalışması, hastaların ihtiyaçlarına daha kapsamlı ve bireyselleştirilmiş çözümler sunulmasını mümkün kılmaktadır.

BOH'ların küresel sağlık üzerindeki artan yükü göz önüne alındığında, hemşirelerin halk sağlığı kampanyalarındaki aktif rolleri, toplum temelli koruyucu hizmetlerin yaygınlaştırılması ve sağlık eğitiminin güçlendirilmesi büyük bir öneme sahiptir. Hemşirelerin bu alandaki katkıları, sadece hasta bakımını değil, aynı zamanda toplumun bilinçlenmesini ve sağlıklı yaşam tarzlarının benimsenmesini teşvik ederek BOH'ların yayılımını ve etkilerini azaltmada önemli bir etki yaratmaktadır. Gelecekte, hemşirelerin bu kritik rolünü destekleyen daha geniş kapsamlı eğitim programları ve sağlık politikalarının geliştirilmesi, BOH'ların yönetiminde sürdürülebilir ve etkili çözümler sağlanmasına katkı sunacaktır.

REFERANSLAR

Anderson, G., & Burris, S. (2017). Chronic care: Making the case for ongoing care. Robert Wood Johnson Foundation.

Bauer, A. M., Thielke, S. M., Katon, W., Unützer, J., & Areán, P. (2014). Mobile health (mHealth) interventions for mental health in aging: A review. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 22(5), 379-394.

Bodenheimer, T., & Pham, H. H. (2010). Primary care: Current problems and proposed solutions. Health Affairs, 29(5), 799-805.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68(6), 394-424.

Clark, A. M., & Parry, M. (2017). Nursing care of chronic illness: A critical perspective. Journal of Clinical Nursing, 26(19-20), 3169-3178.

Çelik, K., & Taş, A. (2021). Investigation of factors affecting consumer behaviors before purchase: A research on instagram shoppers. *İşletme Araştırmaları Dergisi*, *13*(4), 3821-3834.

Çelik, K., & Taş, A. (2023). Genişletilmiş Beklenti Doğrulama Modeli: Mobil Uygulama Kullanıcıları Üzerine Bir Araştırma. *Third Sector Social Economic Review*, *58*(4), 3558-3573.

Dennison, L., Morrison, L., Conway, G., & Yardley, L. (2013). Opportunities and challenges for smartphone applications in supporting health behavior change: Qualitative study. Journal of Medical Internet Research, 15(4), e86.

Epping-Jordan, J. E., Pruitt, S. D., Bengoa, R., & Wagner, E. H. (2004). Improving the quality of health care for chronic conditions. *Quality and Safety in Health Care*, 13(4), 299-305.

GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. (2020). Global burden of disease study 2019 (GBD 2019) results. The Lancet.

GOLD. (2019). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

International Diabetes Federation. (2020). IDF Diabetes Atlas (9th ed.).

Lee, S., & Jones, S. (2015). Psychosocial support for patients with chronic illness. International Journal of Nursing Studies, 52(6), 977-985.

Mendis, S. (2017). Global status report on noncommunicable diseases 2014. World Health Organization.

Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., ... & Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet, 384(9945), 766-781.

Öztürk, R. İ., & Garipağaoğlu, M. (2018). Tuz Tüketimi ve Sağlık. Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi.

Palaz, İ. (2023), Henderson Hemşirelik Modeli'ne Göre Koah Tanılı Bir Hastanın Değerlendirilmesi: Olgu Sunumu, Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar ve Derlemeler; 139-151.

Roth, G. A., Johnson, C., Abajobir, A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Abyu, G., ... & Murray, C. J. (2020). Global, regional, and national cardiovascular disease prevalence, mortality, and disability-adjusted life years for 10 causes of cardiovascular mortality. Circulation, 137(6), 538-548.

Sağlık Bakanlığı. (2020). e-Nabız: Türkiye'nin kişisel sağlık sistemi. https://enabiz.gov.tr.

Smeltzer, S. C., & Bare, B. G. (2020). Chronic illness management: The role of nurses in disease prevention and control. Nursing Outlook, 68(3), 230-239.

TÜİK. (2020). Türkiye'de ölüm nedenleri istatistikleri.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2020). Diyabet hastalığı prevalansı raporu.

United Nations. (2015). Sustainable development goals.

WHO (2020). Global Health Estimates. https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys

World Health Organization. (2003). WHO framework convention on tobacco control.

World Health Organization. (2013). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020.

World Health Organization. (2016). mHealth: New horizons for health through mobile technologies.

World Health Organization. (2018). Global action plan on physical activity 2018-2030.

World Health Organization. (2020). Noncommunicable diseases country profiles.

World Health Organization. (2021). Noncommunicable diseases: Key facts.

Yildiz, T., & Yildiz, M. (2019). Multidisciplinary approach in the management of chronic diseases. Journal of Health Sciences, 9(2), 134-145.

Zeytinoglu, S., & Cinar, F. (2016). The role of nurses in chronic disease management: A review. Turkish Journal of Family Medicine, 20(4), 234-239.

Tek İnsizyonlu Laparoskopik Cerrahisi ve Kolesistektomi Hastalarinda Hemşirelik Bakımı

Mahmut DİNÇ[1]

1- Öğr. Gör; Batman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, smmahmut47@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6717-7298

ÖZET

Tek insizyonlu laparoskopik cerrahi (SILS), bazı kaynaklara göre 1967 yılında umbilikusta tek bir kesi ile uygulanan ilk jinekolojik cerrahi sterilizasyon yöntemi olarak tanımlanmıştır. 20. yüzyılın sonlarında minimal invaziv cerrahinin popülerliği, tek insizyonlu cerrahinin temelini atmıştır. SILS teknikleri, 2000'li yıllarda teknolojik yeniliklerin de etkisiyle laparoskopik uygulamaları daha az invaziv hale getirmek için geliştirilmiştir. Bu yöntemle yapılan tek inzisyonlu laparoskopik cerrahi, farklı bölgelere yapılan küçük kesiler yerine göbek deliğine gizlenmiş tek bir kesi yoluyla iz bırakmayan bir girişimdir. Geleceğin minimal invaziv cerrahi yöntemlerinden biri tek insizyonlu laparoskopik cerrahidir. Bu yöntem hem hastalar hem de cerrahlar için çok yönlü faydalar sunmaya devam edecektir. Bu, hem teknolojik gelişmeler hem de cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler sayesinde olacaktır. Bu dönemde, cerrahlar hasta memnuniyetini artırmak için göbek deliğinden yapılan tek bir insizyon ile cerrahi işlemler yapılıyor. SILS, çok sayıda laparoskopik alet kullanımını ortadan kaldırarak intraoperatif organ hasarını azaltır ve operasyon sırasında klips gibi yabancı maddelerin geride kalmamasını sağlar. Hastanede yatış süresini kısaltırken, bu yöntem küçük insizyonlar nedeniyle daha az postoperatif ağrı, daha az analjezik ihtiyacı, erken mobilizasyon, daha az kanama, daha az işgücü kaybı ve günlük aktivitelere daha hızlı dönüş gibi kozmetik açıdan daha iyi sonuçlar sağlar. Damarsal yaralanmalar, visseral yaralanmalar, ağrı ve skar oluşumu gibi komplikasyonlar oldukça nadir görülmekle birlikte, yara yeri ile ilgili sorunlar oldukça nadir görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tek Inzisyon Cerrahisi, Hemşirelik Bakımı, Avantajlar.

GİRİŞ

Laparoskopik cerrahi teknikler, teknolojik gelişmelerin etkisiyle hızlı bir şekilde evrim geçirmekte ve değişmektedir. Bu teknolojik ilerlemeler, cerrahi müdahalelerin daha az invaziv hale gelmesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Deveci vd., 2013:22). Özellikle cerrahlar, operasyon sonrası travmaya bağlı skar oluşumunu en aza indirmek amacıyla tek insizyonlu laparoskopik cerrahi (Single Incision Laparoscopic Surgery - SILS) adı verilen minimal invaziv bir yöntem geliştirmişlerdir (Ölçücüoğlu vd., 2014:75). SILS, geleneksel çoklu insizyon gerektiren laparoskopik cerrahinin ötesine geçen bir adım olarak kabul edilmektedir.

TANIM

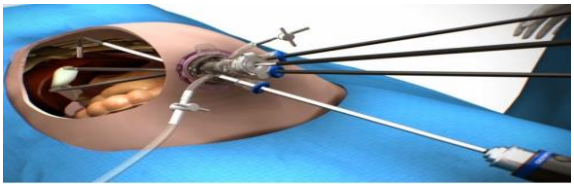
Günümüzde, transumbilikal tek insizyonlu laparoskopik cerrahi (Single Incision Laparoscopic Surgery - SILS) ve doğal orifis transluminal endoskopik cerrahi (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery - NOTES) en yaygın yara izi bırakmayan cerrahi teknikler olarak öne çıkmaktadır (Jawahar vd., 2018:3686). Mevcut minimal invaziv cerrahi yöntemler, cerrahi portların veya kullanılan aletlerin sayısını azaltarak invazivliği en aza indirmeyi hedeflemektedir. Bu gelişmeler arasında tek port erişimli (Single Port Access - SPA) cerrahi operasyonlar da yer almaktadır (Terzi vd., 2019:339). SILS cerrahisi, bazı ekipman ve teknik zorluklara rağmen, toplumda giderek daha yaygın bir kullanım alanı bulmaktadır. Öte yandan, NOTES cerrahisi, geleneksel laparoskopik cerrahide yeni bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (Chamberlain & Sakpal, 2009:1735; Jawahar vd., 2018:3687). Laparoskopik cerrahide kullanılan bu yöntemler, farklı bölgelere yapılan küçük kesiler yerine, göbek deliğine gizlenmiş tek bir kesi yoluyla iz bırakmayan bir cerrahi girişim sağlamaktadır (Wong vd., 2010:364).

TARİHÇE

Laparoskopik cerrahi teknikler, robot yardımlı laparoskopi ve standart laparoskopi (SLC) ile başlayan süreçte, tek port ile laparoendoskopik cerrahi (TPLC) ve doğal orifis transluminal endoskopik cerrahi (NOTES) yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla giderek çeşitlenmiştir (Chamberlain & Sakpal, 2009:1736). Bazı kaynaklara göre, tek insizyonlu laparoskopik cerrahi (SILS), 1967 yılında umbilikusta yapılan tek bir kesi ile uygulanan ilk jinekolojik cerrahi sterilizasyon yöntemi olarak tanımlanmıştır (Lainas vd., 2020:2782). 1990'ların başında minimal invaziv cerrahi ve laparoskopik cerrahi uygulamalarının artması, cerrahide yeni bir dönemin başlangıcını işaret etmiştir. Pelosi, 1992 yılında genel cerrahi alanında gerçekleştirilen ilk SILS operasyonunu rapor etmiş ve bu, tek insizyonlu laparoskopik apendektomi (LA) olarak kaydedilmiştir. 1997 yılında Navarra'nın laparoskopik kolesistektomide bu tekniği ilk kez kullanmasının ardından, SILS genel cerrahi, toraks cerrahisi, pediatrik cerrahi, üroloji ve jinekoloji gibi çeşitli alanlarda başarıyla uygulanmaya başlanmıştır (Demirayak vd., 2020:217).

TEK PORT İLE LAPAROSKOPİK CERRAHİ OPERASYON TEKNİĞİ VE ALETLERİ

Göbek insizyonu öncesinde 10 mililitre Bupivakain enjeksiyonu yapılır (Demirayak, 2017:623). Tüm cerrahi prosedürlerde genel anestezi ve orotrakeal entübasyon tercih edilir. İlk uygulamalarda, umblikal bölgeden 3 cm^2'lik tek bir kesi ile bu insizyonun en alt kısmına 10 mm'lik bir port yerleştirilir. Bunun yanı sıra, rektus kas tabakalarının medial kısmından sol üst ve sağ köşelerine iki adet 5 mm'lik port yerleştirilir (Amos vd., 2012:242). SILS portu karın bölgesine yerleştirildikten sonra, insuflasyon musluğundan CO2 gazı verilerek pnömoperitoneum sağlanır ve 12-14 mmHg'lik basınca ulaşıldığında operasyon başlatılır (Khorgami vd., 2014:148). Gerektiğinde, 5 mm'lik trokarların 10 veya 12 mm'lik trokarlarla değiştirilmesi ve şaft çapı 5 mm'den büyük klips uygulayıcıların kullanılması gerekebilir. İrrigasyon için genellikle serum fizyolojik tercih edilir (Lainas vd., 2020:2783). Operasyon sonunda, SILS portu insizyondan çıkarılır. Gerekli görüldüğünde dren yerleştirilir; dren konulan hastalarda, kanama kontrolü ve batın desuflasyonundan sonra dren insizyondan çıkarılır. Port çıkarıldıktan sonra, karın duvarı kapatılır ve cilt iyileştirilir (Lee vd., 2020:1109; Wang vd., 2020:227).



Şekil-1; https://www.indiamart.com/proddetail/single-incision-laparoscopic-surgery-17160414755.html
Şekil-2; https://anushtupde.com/index.php/single-invasive-laparoscopic-surgery/

SILS'IN CERRAHİDEKİ UYGULAMA ALANLARI

1) **Genel Cerrahide**

a) **Appendektomi**; Pelosi 1992 de ilk olarak çocuklarda SILS tanımlanmış ve 1994 de ise Begin yetişkinlerde ilk appendektomi cerrahisi tanımlamıştır (Jawahar vd., 2018:3686)**.**

b) **Kolesistektomi;** Navarra ve arkadaşları 1997 de ilk kez SILS'la kolesistektomiyi tanımlamışlardır (Khorgami vd., 2014:149)**.**

c) **Gastrik cerrahi**; Mikaelsson 1998 de ilk çocuklarda SILS gastrostomiyi tanımlamıştır; Podolsky ve arkadaşları 2009 da supraglottik stenoz sebebiyle PEG uygulanamayan hastalara SILS gastrostomiyi açmıştır. Bucher ve arkadaşları tarafından da SILS gastrojejunostomisi açmıştır (Liu vd., 2016:66; Winkel vd., 2016:430)**.**

d) **Bariatric ve metabolik cerrahi**; Tek insizyondan gastrik band uygulamasını ilk olarak Nguyen ve arkadaşları yayınlamıştır. Reavis ve arkadaşları 2008 yılında SILS gastrektomi olgusunu yayınlamış, takiben Saber ve arkadaşları 7 hastaya bu tekniği uygulamışlar (Lainas vd., 2020:2783). Bariatrik cerrahide SILS'nin ilk raporları 2008'den beri özellikle laparoskopik sleeve gastrektomi (SG) ve laparoskopik ayarlanabilir mide bandı (AGB) için bulunabilir. Roux-en-Y gastrik baypas (RYGB) veya tek anastomoz gastrik baypas (OAGB) gibi diğer bariatrik prosedürlerde SILS kullanılarak yapıldığı bildirilmiştir (Khidir vd., 2020:266)**.**

e) **Kolorektal cerrahi**; SILS'inde Sağ hemikolektomi ilk olarak Bucher ve arkadaşları, Remzi ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. SILS sol hemikolektomi ilk olarak Law, Bucher ve arkadaşlarına aittir (Leventoğlu & Menteş, 2010:49). Leroy ve arkadaşları SILS sigmoidektomiyi uygulamışlardır (Yoshihara vd., 2016:113)**.** SILS'in özel merkezlerde iyi huylu ve kötü huylu kolorektal endikasyonların tümü için güvenli ve uygulanabilir olduğunu görülmüştür (Lainas vd., 2020:2784)**.**

f) **Inguinal herni onarımı;** Tek kesiden laparoskopik total extraperitoneal (TEP) hemiyoplasti, 2009 yılında Filipovic-Cugura ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. SILS transabdominal preperitoneal (TAPP) hemiyoplasti ise Menenakos ve arkadaşları tarafından 2010 yılında tanımlanmıştır (Filipovic-Cugura vd., 2009:920)**.**

g) **Splenektomi;** SILS splenektomi ilk olarak Barbaros ve Dinççağ tarafından yapılmış ve yayınlanmıştır (Barbaros & Dinççа, 2009:1520)**.**

h) **Adrenalektomi;** Tek kesiden laparoskopik cerrahi (SILS) ile adrenalektomi ilk defa 2008 yılında 63 yaşındaki bir kadına Castellucci ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (Aydın vd., 2019:80).

i) **Pankreatektomi;** SILS pankreatektomi ilk olarak ülkemizde renal hücreli karsinomun pankreasa metastazı nedeniyle ameliyat edilen 59 yaşında bayan bir hasta olmuştur (Khidir et al., 2020).

j) **Nekrozektomi;** İnfekte nekrotizan pankreatit nedeniyle tek kesiden nekrozektomi Bucher ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Han vd., 2020:2).

k) **Hepatektomi;** Patel ve arkadaşları tarafından ilk SILS hepatektomi olgu yayınlanmışlardır, daha sonra da Barbaros ve arkadaşları tarafından 2 vakalık olgu yayınlanmıştır. Sol lateral hepatik lobun anatomik özelliklerine göre beş aşamalı tek portlu laparoskopik hepatik sol lateral kesitektomi tekniğide 2012'de yayınlanmıştır (Cheng vd., 2019:2).

l) **Ülseratif kolit** (ÜK); SILS kontrolsüz ülseratif kolit için sadece stoma bölgesi insizyonu yoluyla total kolektomi ve uç ileostomi yapılmıştır (Burke vd., 2020:6018).

m) **Tek insizyonlu laparoskopik karaciğer rezeksiyonu (SILLR);** Hem iyi cerrahi beceriler hem de gelişmiş aletler gerektiren en karmaşık ve zorlu ameliyatlardan biri olarak kabul edilir. Bunun için SILLR'da solo cerrahisi yapılmıştır (Khidir vd., 2020:266; Lee vd., 2020:1109).

n) **Nefrektomi**; Tek portlu nefrektominin ilk kez Rane ve ark. tek portlu laparoskopik prosedürler (doner nefrektomisi, piyeloplasti ve üreterolitotomi) gibi 2008 yılında yapılmıştır (Mutlu & Polat, 2010:244).

2) **Jinekoloji:**

SILS ilk olarak 1967'de jinekolojide uygulanmaya başlanmış olup 2008'de Behnia-Willison tek portlu laparoskopik histerektomi uygulanmıştır (Demirayak, 2017:623). İlk tek portlu laparoskopik histerektomi vakası 2009 yılında yayınlandığından beri, farklı çalışmalar bu tekniğin iyi huylu ve kötü huylu jinekolojik hastalarda güvenle uygulanabileceğini göstermiştir. Histerektomi, dünya çapında en yaygın jinekolojik operasyonlardan biridir (Demirayak vd., 2020:220; Terzi vd., 2019:342).

Kosumi ve arkadaşları 2 aylık bir infantta SILS overyan kistektomiyi başarıyla uygulamıştır (Wang vd., 2020:224). Tubal gebelik nedeniyle 10 ektopik gebelik olgusuna SILS salfinjektomi Ghezzi ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Kim vd., 2016:148). Sezaryen skar defektinin tek portlu laparoskopi yardımlı vajinal onarımı yapılmıştır (Zhang vd., 2020:6).

3) **Üroloji:**

Ürolojikde SILS Clayman ve arkadaşları tarafından 1991 yılında yapılan ilk laparoskopik nefrektomidir. Takip eden yıllarda gerçekleştirilen tek kesiden nefrektomi, piyeloplasti, prostatektomi, kriyoablasyon, üreterolitotomi, üreteroneosistostomi, varikoselektomi, orşidektomi ve sakrokolpopeksi vakaları yapılmaya başlanmıştır (Merseburger vd., 2013:278).

4) **Toraks cerrahisi**

Chen ve ark. toraks ampiyemi, pnömotoraks, lobektomi, pnömektomi, primerpnömotoraks, akciğer tümörü, interstisyel akciğer hastalığı, mediastinel tümör, akciğer laserasyonu, diafragma evantrasyonu ve hernisinde SILS uygulamışlardır (Chen vd., 2012:279).

5) Pediatrik cerrahi

Ergün ve ark. pediatrik cerrahideki SILS serisi apendektomi, over kistektomisi, splenektomi, gonadektomi, varikoselektomi ve ooferektomiyi içermekte ve çocuk cerrahisindeki minimalin vazivprosedürlerin SILS ile güvenle uygulanabilirliğini göstermektedir (Terzi vd., 2019:343).

SILS AVANTAJLARI

SILS, çok sayıda laparoskopik alet kullanımını ortadan kaldırarak intraoperatif organ hasarını azaltır ve operasyon sırasında geride klips gibi yabancı cisim bırakılmamasını sağlar. Bu yöntem, hastanede yatış süresini kısaltırken, küçük insizyonlar nedeniyle daha az postoperatif ağrı, daha düşük analjezik ihtiyacı, erken mobilizasyon, daha az kanama, daha az işgücü kaybı ve daha hızlı günlük aktivitelere dönüş gibi kozmetik açıdan daha iyi sonuçlar sunar (Chan & Chan, 2004:191; Han vd., 2020:2; Khorgami vd., 2014:153). Yapılan bir çalışmada, cerrahın deneyim arttıkça ameliyat süresinin belirgin şekilde kısaldığı belirtmişlerdir; başlangıçta dört saat süren operasyon, serinin son çeyreğinde iki saate düşmüştür (Umut & Budak, 2009:110). Yara yeri ile ilgili sorunlar oldukça nadir görülmekle birlikte, damarsal yaralanmalar, visseral yaralanmalar, ağrı ve skar oluşumu gibi komplikasyonlar daha az karşılaşılan durumlardır (Khidir vd., 2020:266). SILS, özellikle kanser cerrahisinde, ameliyat sonrası mortalite ve morbiditenin yüksekliğinde, kanama oranını ve enfeksiyon riskini azaltmıştır. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, SILS tekniğinin, geleneksel çoklu insizyonlu tekniklere kıyasla ağrı ve kozmetik açıdan belirgin bir avantajı olmadığını ortaya koymuştur; bu bulgu, ağrı değerlendirmelerinin teknikler ve hastalar arasında farklılık gösteren subjektif bir konu olmasından kaynaklanmaktadır (Burke vd., 2020:625; Zhang vd., 2020:10). Laparoskopik cerrahi girişimlerde, port insizyonlarının sayısı, çapı veya uzunluğu azaltıldığında, postoperatif ağrı ve hastanede kalış süresi azalmaktadır. Ayrıca, SILS, herhangi bir intraoperatif teknik sorunla karşılaşıldığında, konvansiyonel multiport tekniğine geçiş yapma imkanı tanımaktadır (Sodergren vd., 2014:228).

SILS DEZAVANTAJLARI

Gelecek yıllarda, özellikle ilk aşamalarda önemli bir dezavantaj olarak görülen yüksek maliyetin, önemli bir faktör olarak kalmaya devam etmesine rağmen, bu sorunun büyük ölçüde azalacağı öngörülmektedir (Görkem vd., 2020:128). SILS'ta umbilikus altındaki fasyanın normalden daha geniş açılması, kozmetik açıdan mantıklı görünse de, ameliyat sonrası ağrı, rahatsızlık ve herni gelişme riskini artırabilir (Klein vd., 2020). Öğrenme eğrisinin uzunluğu, artan maliyetin kabul edilebilirliği, cerrahi manipülasyonun kısıtlılığı ve zorlukları, ekspojur sınırlamaları, organ ekartmanındaki zorluklar, insizyonel herni riski, karın içi ve dışındaki cerrahi aletlerin çakışması ve triangulasyon kaybı gibi faktörler, SILS kullanımında karşılaşılan zorluklardır. Günümüz cerrahları için SILS tekniğinin kullanımındaki en büyük kısıtlama, cerrahi deneyim eksikliğidir (Koçkaya vd., 2012:1). SILC tekniğiyle gerçekleştirilen bir çalışmada, 1 yıllık takip süresince çok portlu kolesistektomi (4PLC) ile karşılaştırıldığında, Marks ve çalışma arkadaşları, 4PLC hastalarında %1,2 (81 hastadan 1'i) ve SILC hastalarında %8,4 (119 hastadan 10'u) oranında insizyonel herni geliştiğini rapor etmişlerdir (Valcarenghi vd., 2020:7). SILS tekniğinde cerrahlar için en önemli zorluklardan biri, laparoskopik aletlerin hem karın içinde hem de dışında birbirleriyle çakışmasıdır. Bu sorunun üstesinden gelmek için, rotiküle edilebilen aletlerin kullanımı kritik bir öneme sahiptir. Bu aletler, klasik aletlere göre daha maliyetli olmasına rağmen, tek insizyonlu cerrahinin başarıyla uygulanabilmesi için gereklidir. Ayrıca, SILS tekniğinde operasyon sırasında içeride biriken duman ve hava kaçağı da küçük bir problem olarak görülmektedir (Amos vd., 2012:546). Avrupa'da gerçekleştirilen bir uzman toplantısında, bu cerrahi teknik için gerekli eğitim süresinin en az üç ay olması gerektiği vurgulanmıştır. Bunun yanı sıra, klinik uygulamaya geçmeden önce hayvan modelleri, çalışma istasyonları ve bilgisayar simülasyonları ile preklinik eğitimin tamamlanması; daha sonra ise uzman eğiticilerin rehberliğinde cerrahi girişimlere başlanması önerilmektedir (Juvany vd., 2019; Valcarenghi vd., 2020:7). SILS prosedüründe, CLS'ye kıyasla açık cerrahiye geçiş oranı anlamlı derecede daha yüksektir. Bu durum, tek düzlemde görüntüleme sağlanmasının yanı sıra cerrahi aletlerin birbirleriyle çakışması ve açılmasıyla ilgili zorluklardan kaynaklanmaktadır. Özellikle tek port üzerinden gerçekleştirilen SPA'da, laparoskopik cerrahide sütur atma ve düğüm bağlama en zorlu aşamalardan biri olarak kabul edilir (Terzi vd., 2019:342). Bu teknik zorlukların üstesinden gelmek amacıyla, Türk tarafından geliştirilen yeni bir laparoskopik iğne tutucu (TMLNH) kullanılabilir. TMLNH, tek portlu laparoskopik histerektomi sırasında vajinal manşonun kapatılmasında dikiş atmayı ve düğüm bağlamayı kolaylaştıran katlanabilir bir mekanizma içerir. Bu özellik, laparoskopik sütur atmayı önemli ölçüde kolaylaştırır. Ayrıca, Yoon Soon (YS) düğüm tekniği olarak bilinen laparoskopik ekstrakorporeal kayma yöntemi, trokarı düğüm itici

olarak kullanarak cerrahi işlemi destekler. Bu teknik, geleneksel düğüm yöntemlerinden daha basit, daha hızlı ve daha fazla gerilime sahiptir Yeni Türk yapımı laparoskopik iğne tutucu TMLNH geliştirilmiştir (Uluslararası Yayın Numarası WO 2013/103324 A3; Uluslararası Patent Sınıflandırması A61B 17/062 (Terzi et al., 2019).

SILS KONTRENDİKASYONLARI

- Düzeltilemeyen koagülopati.
- Peritonit.
- Abdominal duvar enfeksiyonu.
- Maligniteye bağlı asit.
- İntestinal obstrüksiyon.
- Splenektomi endikasyonu; idiopatik trombositopenik purpura,
- Kolesistektomi endikasyonu; asemptomatik safta taşları,
- Apandektomi endikasyonu; akut apandisitir.

SILS GÖRECELİ KONTRENDİKASYONLARI

- Morbid obezite, Geçirilmiş abdominal ya da pelvik cerrahi, Organomegali. Gebelik, Pelvik fibrosis,
- Asit, İliak arter ya da aort anevrizmasıdır.
- Düzeltilmemiş veya düzeltilmiş olan göbek fıtığı varlığında göbek, giriş noktası olarak kullanılmamalıdır. Diyafragma fıtıklarında mediasten içerisine ciddi miktarda karbondioksit sızıntısına neden olabilir ve bu da ender de olsa klinik sorunlara yol açabilir (Juvany vd., 2019).

DÜNYADA SILS GELİŞİMİ

Tek insizyonlu cerrahinin temelleri, 20. yüzyılın sonlarında minimal invaziv cerrahinin popülerlik kazanmasıyla atılmıştır. 2000'li yıllarda, teknolojik yeniliklerin de etkisiyle, laparoskopik yöntemlerin daha az invaziv hale getirilmesi hedeflenmiş ve SILS teknikleri geliştirilmiştir (Lainas vd., 2020:2782). Bu dönemde cerrahlar, göbek deliğinden yapılan tek bir insizyon ile cerrahi işlemleri gerçekleştirerek hasta memnuniyetini artırmaya yönelik çalışmalar yapmıştır. SILS teknolojisi halen gelişim sürecinde olduğundan, bu yöntem dünya genelinde birçok farklı alanda uygulanmaktadır. Bu nedenle,

SILS ile gerçekleştirilen operasyonlara ilişkin kesin ve kapsamlı sayısal verilere henüz ulaşılamamıştır. Gelecekte yapılacak daha kapsamlı araştırmalar ve yayınlar, bu konudaki sayısal verilerin daha net ve belirgin hale gelmesini sağlayacaktır.

TÜRKİYEDE SILS GELİŞİMİ

SILS tekniği, dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaya başlandıktan sonra, ülkemizde de bu yöntemle gerçekleştirilen operasyonlar artış göstermiştir. SILS uygulamaları henüz gelişim aşamasında olduğundan, gelecekte yapılacak çalışmalar ve yayınlar bu tekniğin detaylarını daha da aydınlatacaktır. Barbaros ve Dinççağ, 2009 yılında tek insizyonlu laparoskopik cerrahi (TİLC) olarak bilinen tek insizyonlu laparoskopik splenektomi (TİLS) tekniğini dünya genelinde ilk kez tanımlamışlardır (Umut & Budak, 2009:110). Türkiye'de, SILS ile distal pankreatektomi ilk kez bir Türk cerrah tarafından, böbrek kanserinin distal pankreasa metastaz ettiği 59 yaşındaki bir kadın hastada uygulanmıştır. SILS yöntemiyle gerçekleştirilen distal pankreatektomi, 2 cm umbilikal insizyondan yapılmış ve operasyon süresi 330 dakika olarak belirlenmiştir. Ortalama 100 ml kan kaybı yaşanan bu operasyonun ardından hasta, yedinci gün taburcu edilmiştir. Aynı Türk araştırma grubu, SILS tekniği ile karaciğer rezeksiyonunu da ilk kez iki vakada başarıyla gerçekleştirmiştir (Koçkaya vd., 2012:1).

TEK İNSİZYONLU LAPAROSKOPİK CERRAHİ'DE KOLESİSTEKTOMİ

Safra kesesinin tek inzisyonlu laparoskopik cerrahiyle (SILS) çıkarılmasıdır.

Etyolojisi

Safra kesesi taşları, safrayı oluşturan bileşenlerin oranlarındaki dengesizlikler veya safranın konsantre edilmesi sırasında safrayı oluşturan bileşenlerin tam olarak boşalamaması durumlarında oluşur.

Bunlarda;

- Safranın kolesterol ile aşırı doyması
- Safra kesesinin kasılmasında bozulma ve oddi sfinkterinin spazmına bağlı safra kesesi stazı, safra stazına yol açar, safra bileşenleri çöker
- Total parenteral beslenme (1 aydan uzun süre)
- Düşük yağlı kilo verme diyetleri
- Spinal kord yaralanmaları
- Gebelik

- Enfeksiyonlar (E. coli pigment taşları için risk)
- Genetik ve demografi faktörler (Amerikalı Şilili Kızılderililerde) (Uyanıkoğlu & Keşküş, 2013:252).

Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 750.000'den fazla kolesistektomi ile sonuçlanan poligenik bir durumdur. Bu durumun risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, ırk, obezite ve diyabet bulunmaktadır. Ayrıca, genetik faktörlerin safra taşı oluşumunda etkili olduğunu gösteren bir risk faktörü de ailede safra taşı öyküsüdür. Türkiye'de kesin veriler olmamakla birlikte, yılda yaklaşık 40.000 ila 60.000 kolesistektomi gerçekleştirildiği tahmin edilmektedir (Burke vd., 2020:6025; Uyanıkoğlu & Keşküş, 2013:253).

KOLESİSTEKTOMİ SONRASI GELİŞEBİLECEK KOMPLİKASYONLAR

Kolesistektomi sonrası çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonlar arasında, ek bir cerrahi müdahale ve kan transfüzyonu gerektirebilecek kanama, subhepatik abse, kalıntı safra taşları, safra peritoniti, koledokolityazis, safra sızması, sistik kanal ve safra kesesi kalıntısı, Oddi sfinkter disfonksiyonu, biliyer kanal hasarı ve biliyer ascariazis yer almaktadır (Uyanıkoğlu & Keşküş, 2013:253).

KOLESİSTEKTOMİ HASTALARINDA AMELİYAT ÖNCESİ HEMŞİRELİK BAKIM

Fiziksel muayene ve hastanın tıbbi öyküsü detaylı bir şekilde değerlendirilir. Ameliyat öncesinde, özellikle karaciğer fonksiyon testleri (bilirubin, transaminazlar, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz vb.), kanama süreleri, hemoglobin ve hematokrit gibi hematolojik testler ile kalp ve akciğer grafileri incelenir. Hastalar, ameliyat günü veya ameliyattan iki saat önce üniteye kabul edilir (Kübra & Çakir, 2018:215). Damar yolu açıldıktan sonra, ameliyattan bir saat önce intravenöz olarak bir gram sefazolin sodyum uygulanarak antibiyotik profilaksisi sağlanır. Hastalarda, bilinmeyen bir durumla ilgili anksiyete görülebilir; bu nedenle işlem hakkında detaylı bilgilendirme yapılır ve soruları yanıtlanır. Gerektiğinde, psikolojik destek için uzman yardımı organize edilebilir (Görkem vd., 2020:127). Ameliyat kararı verildikten sonra hem hastaya hem de ailesine psikolojik destek sağlanır. Ameliyat günü yapılan eğitimin anksiyeteyi artırabileceği göz önünde bulundurularak, hasta ameliyat kararından hemen sonra bilgilendirilmeli ve eğitim sürecine başlanmalıdır. Hastalar, ameliyat sırasında meydana gelebilecek istenmeyen yan etkiler hakkında bilgilendirilir ve

aydınlatılmış onamları alınır (Klein vd., 2020). Ayrıca, ameliyatın güvenli bir şekilde tamamlanabilmesi için gerektiğinde klasik laparoskopik kolesistektomiye geçiş yapılabileceği konusunda da bilgilendirilirler. Hastaya, kan grubuna uygun bir kan verilir. Kolon kütlesini azaltmak ve inkontinans nedeniyle ameliyat bölgesinin kirlenmesini önlemek amacıyla, bağırsak hazırlığı berrak sıvı diyet ve lavman ile yapılır. Sigara içmemesi ve aspirin gibi pıhtılaşmayı etkileyebilecek ilaçları almaması, kolesistektomi geçirecek olan hastaya tavsiye edilir (Kim vd., 2016:148; Winkel vd., 2016:430).

KOLESİSTEKTOMİ HASTALARINDA AMELİYAT SONRASI HEMŞİRELİK BAKIM

Operasyon sonrası hastalar, Foley üretral kateteri ile yaklaşık beş ila altı saat içinde hareket ettirilir. Hasta, bu uygulamanın ağrıyı azalttığı, solunumu iyileştirdiği ve daha az analjezik gerektirdiği konusunda bilgilendirilir (Khorgami vd., 2014:149). Bağırsak sesleri geri döndüğünde, hastaya oral sıvı diyet uygulanır. Daha sonraki beslenme, hastanın genel durumu ve hekimin tavsiyelerine göre yağ miktarının ayarlanmasını içerir (Ölçücüoğlu vd., 2014:76). Hastalar, derin solunum ve öksürük egzersizleri yaparken umblikal insizyon bölgesi bir yastıkla desteklenir. Bu, ağrı, kanama, kızarıklık, akıntı ve insizyonel herni oluşumunu önlemeye yardımcı olur (Çetinkaya & Krabulut, 2010:22). Umblikal insizyon bölgesinde ağrı, şişlik, batın distansiyonu veya insizyonel herni varlığı düzenli olarak kontrol edilir. Eğer insizyonel herni geliştiği tespit edilirse, doktor bilgilendirilir ve hasta en kısa sürede yeniden ameliyata alınır (Zhang vd., 2020:6). Hastanın drenajı varsa, dren renk ve miktar açısından izlenir. Pansuman sırasında aseptik teknikler uygulanır ve sorun olmadığı düşünülen drenler çekilir (Khorgami vd., 2014:149). Abdominal kaviteye verilen karbondioksit gazı, akciğer kapasitesinin azalmasına ve arteryal kanda birikmesine neden olabilir; bu durum pulmoner sorunlara yol açabilir. Bu nedenle, hastanın solunum durumu sık sık gözden geçirilir (Zhang vd., 2020:6). Laparoskopik operasyon sonrası hastanın omuz ağrısının genellikle CO2 gazından kaynaklandığı ve erken hareket ile derin solunum ve öksürük egzersizleriyle bu ağrının kısa sürede geçeceği belirtilmiştir (Merseburger vd., 2013:278). Farmakolojik müdahalelerden sonra ağrının yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Ağrı değerlendirmesi sadece sözel ifadelerle değil, aynı zamanda hastanın davranışları, kan basıncı, nabız ve solunum gibi fizyolojik parametrelerle de yapılmalıdır (Chen vd., 2012:283). Hastalar taburcu edilene kadar, ağrı yönetimi için hekim önerilerine uygun antiemetikler ve intravenöz parasetamol analjezikler uygulanır (Zhang vd., 2020:6).

TABURCULUK EĞİTİMİ

Hasta ve yakınlarına, bağırsak seslerinin normal olduğu, batın muayenesinin rahat olduğu, ateş olmadığı, idrar yapma fonksiyonunun normal olduğu, umblikal insizyon yerinde herhangi bir sorun gözlemlenmediği ve kanama belirtilerinin (umblikal bölgede gözle görülen kanama, hipotansiyon, susuzluk hissi, çarpıntı vb.) olmadığını aksi taktirde bunların görülmesi durumunda hastaneye başvurulması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (Öner & Cengiz, 2024:141). Ayrıca, hastaya düşük kalorili veya yağ içermeyen bir diyet önerilmeli ve takip randevularının zamanı hakkında bilgi verilmelidir. Taburcu olurken, genellikle ağrıyı hafifleten bir haftalık oral analjezikler reçete edilir (Merseburger vd., 2013:280).

KAYNAKLAR

Amos, S. E., Shuo-Dong, W., Fan, Y., Tian, Y., & Chen, C.-C. (2012). Single-incision versus conventional three-incision laparoscopic appendectomy : a single centre experience. *Surg Today*, *42*, 542–546.

Aydın, H., Ünsal, M. G., & Dural, A. C. (2019). *Adrenal Adenomların Cerrahi Tedavisi Adrenal Adenomların Cerrahi Tedavisi*. 77–86.

Barbaros, U., & Dinççа, A. (2009). Single Incision Laparoscopic Splenectomy : The First Two Cases. *J Gastrointest Surg (2009)*, *13*, 1520–1523.

Burke, J., Toomey, D., Reilly, F., Cahill, R., Burke, J., Toomey, D., Reilly, F., Surgery, C., & Hospital, B. (2020). Single access laparoscopic total colectomy for severe refractory ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*, *26*(39), 6015–6026.

Çetinkaya, F., & Krabulut, N. (2010). The Impact on the Level of Anxiety and Pain of the Training Before Operation Given to Adult Patients Who Will Have Abdominal Operation. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, *13*(2), 20–26.

Chamberlain, R. S., & Sakpal, S. V. (2009). A Comprehensive Review of Single-Incision Laparoscopic Surgery (SILS) and Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES) Techniques for Cholecystectomy. *J Gastrointest Surg*, *13*, 1733–1740.

Chan, A. O. M., & Chan, Y. H. (2004). Psychological impact of the 2003 severe acute respiratory syndrome outbreak on health care workers in a medium size regional general hospital in Singapore. *Occupational Medicine*, *54*(3), 190–196.

Chen, C., Chang, H., Lee, S., Liu, H., Hung, T., & Huang, W. (2012). Single-port thoracoscopic surgery can be a first-line approach for elective thoracoscopic surgery. *Fisioterapia*, *18*(6), 278–284.

Cheng, Y., Jiang, Z., Xu, X., Huang, W., He, G., Zhou, C., Qin, J., Gao, Y., & Pan, M. (2019). Single-Port Laparoscopic Surgery Is Feasible and Safe for Hepatic Left Lateral Sectionectomy for Benign Liver Lesions. *Gastroenterology Research and Practice*, 1–8.

Demirayak, G. (2017). A different technique in gasless laparoendoscopic single-site hysterectomy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology ISSN:*, *37*(5), 622–626.

Demirayak, G., Özdemir, İ. A., Comba, C., Çetin, B. A., Mathyk, B. A., Yıldız, M., Mihmanlı, V., Karaca, İ., Öztürk, M., & Güralp, O. (2020). Comparison of laparoendoscopic single-site (LESS) surgery and conventional multiport laparoscopic (CMPL) surgery for hysterectomy : long-term outcomes of abdominal incisional scar. *Journal of Obstetrics and Gynaecology ISSN:*, *40*(2), 217–221.

Deveci, U., Altıntoprak, F., Kapaklı, S., Manukyan, M., & Atasoy, M. M. (2013). Tek insizyonlu laparoskopik (TİL) apandektomide başlangıç tecrübemiz Initial experience with eingle-incision laparoscopic (SILS) appendectomy. *Maltepe Medical Journal*, *5*(2), 21–25.

Filipovic-Cugura, J., Kirac, I., Kulis, T., Jankovic, J., & Bekavac-Beslin, M. (2009). Single-incision laparoscopic surgery (SILS) for totally extraperitoneal (TEP) inguinal hernia repair : first case. *Surg Endosc*, *23*, 920–921.

Görkem, A., Denis, B., Maik, K., Biebl, M., Raakow, R., Pratschke, J., & Raakow, J. (2020). Long-term follow-up after single-incision laparoscopic surgery. *Surgical Endoscopy (2020)*, *34*, 126–132.

Han, X., Yuan, G., Zhu, X., Li, T., Li, Y., & Zhang, P. (2020). Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies A comparative study of mini- versus standard laparoscopy in the treatment of renal cysts. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, *0*(0), 1–8.

Jawahar, K., Sharanya, R., & Prakash, S. (2018). Single-incision laparoscopic surgery versus conventional laparoscopic appendectomy. *International Surgery Journal*, *5*(11), 3685–3689.

Juvany, C. H. M., Ardid, S. G. J., & Bachero, M. T. I. (2019). Long - term incisional hernia rate after single - incision laparoscopic cholecystectomy is significantly higher than that after standard three - port laparoscopy : a cohort study. *Hernia*, *0123456789*.

Khidir, N., Gagner, M., Matbouly, M. El, Ansari, W. El, Billy, H., Karam, M., Sargsyan, D., & Alkuwari, M. (2020). *Single-Port Sleeve Gastrectomy Compared With Conventional Laparoscopic Sleeve Gastrectomy : 5-Year Follow-up of Weight Loss , Comorbidity Resolution , and Cost*. *27*(3), 265–271.

Khorgami, Z., Shoar, S., Anbara, T., Soroush, A., Movafegh, A., & Aminian, A. (2014). A Randomized Clinical Trial Comparing 4- Port , 3-Port , and Single-Incision Laparoscopic Cholecystectomy Single-Incision Laparoscopic Cholecystectomy. *Journal of Investigative Surgery ISSN:*, *27*, 147–154.

Kim, J. H., Lee, Y. H., Chong, G. O., Lee, Y. S., & Cho, Y. L. (2016). Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies Total vaginal and single-port total laparoscopic hysterectomy for uterine benign diseases. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, *25*(2), 147–153.

Klein, D., Barutcu, A. G., Kröll, D., Kilian, M., Pratschke, J., Raakow, R., & Raakow, J. (2020). *Randomized controlled trial of single incision versus conventional multiport laparoscopic cholecystectomy with long-term follow-up*.

Koçkaya, G., Kadaİfcİ, R., Şenkardeşler, E., Erdoğan, Ç., Mutaf, M., & Özel, G. (2012). Tek Kesiden Laparoskopik Cerrahinin Klinik Uygulamalara Etkisi. *Endoskopik Laparoskopik & Minimal İnvaziv Cerrahi Dergisi*, *19*, 1–4.

Kübra, H., & Çakir, Z. (2018). Laparoskopik Kolesistektomi Uygulanan Hastaların Taburculuk Öncesi Bilgi Gereksinimlerinin Belirlenmesi. *Turkiye Klinikleri J Nurse*, *10*(2), 115–121.

Lainas, P., Derienne, J., Dammaro, C., Schoucair, N., & Devaquet, N. (2020). Single-port Laparoscopic Surgery for the Treatment of Severe Obesity : Review and Perspectives. *Obesity Surgery*, *30*, 2781–2790.

Lee, J. S., Lee, B. R., Han, H., Yoon, Y., & Cho, J. Y. (2020). Hepatopancreaticobiliary surgery. *ANZ J Surg*, 1108–1111.

Leventoğlu, S., & Menteş, B. (2010). Tek Porttan Laparoskopik Kolorektal Cerrahi. *Kolon Rektum Hastalıkları Dergisi*, *20*, 47–52.

Liu, X., Fan, J., Zhang, Y., Xu, M. J., & Zhao, D. (2016). Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies Single-incision or conventional laparoscopic adjustable gastric banding : A systematic review. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies&*, *25*(2), 62–69.

Merseburger, A. S., Herrmann, T. R. W., Shariat, S. F., Kyriazis, I., Nagele, U., Traxer, O., & Liatsikos, E. N. (2013). EAU Guidelines on Robotic and Single-site Surgery in Urology. *European Urology*, *64*(2), 277–291.

Mutlu, B., & Polat, H. (2010). Laparo-endoscopic single-site nephrectomy : initial experience. *Turkish Journal of Urology*, *36*(3), 243–247.

Ölçücüoğlu, E., Topuz, Ö., Ölçücüoğlu, E., & Bayraktar, A. M. (2014). Tek porttan transumbilikal laparoskopik nefrektomi ve kolesistektomi olgusu. *The New Journal of Urology 2*, *9*(2), 75–78.

Öner, U., & Cengiz, Z. (2024). Hemşirelik süreci ve örnek bakım planları: Derin ven trombozunda hemşirelik bakım planı, Editör M. Kaşıkçı, G. Avşar, P. Karakurt & A. Ünsal (pp.128-141). İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi.

Sodergren, M. H., Aslanyan, A., Chantelle, C. G., Purkayastha, S., Malhotra, S., Darzi, A., Purkayastha, S., Malhotra, S., Darzi, A., Pain, P. P., Sodergren, M. H., Aslanyan, A., Georgette, C., Mcgregor, C., Purkayastha, S., Malhotra, S., Darzi, A. R. A., & Paraskeva, P. (2014). Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies Pain , well-being , body image and cosmesis : A comparison of

single-port and four-port laparoscopic cholecystectomy. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, *23*, 223–229.

Terzi, H., Biler, A., Turkay, U., & Kale, A. (2019). Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies A comparison of novel laparoscopic suturing techniques in single-port surgery. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, *28*(6), 338–343.

Umut, B., & Budak, D. (2009). Tek insizyondan laparoskopik cerrahi (T İ LC) deneyimlerimiz Experience with single incision laparoscopic surgery. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, *25*(3), 109–113.

Uyanıkoğlu, A., & Keşküş, İ. H. H. (2013). Kolesistolityazis, Kolesistektomi ve Kolesistektominin Komplikasyonları. *Güncel Gastroenterolojiastroenteroloji*, *17*(3), 252–255.

Valcarenghi, J., Hernigou, J., Apicella, G., Clegg, E., Chasse, E., Valcarenghi, J., Hernigou, J., Apicella, G., & Clegg, E. (2020). Long-term follow-up of the incisional hernia rate after single-incision laparoscopic cholecystectomy : a prospective observational study. *Acta Chirurgica Belgica*, *0*(0), 1–7.

Wang, D., Liu, H., Li, D., Qiu, L., Dai, J., & Sun, D. (2020). Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies Comparison of the impact of single-port laparoscopic and conventional laparoscopic ovarian cystectomy on the ovarian reserve in adult patients with benign ovarian cysts. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, *29*(4), 224–231.

Winkel, N. Van De, Vogelaere, K. De, Vanhoeij, M., & Delvaux, G. (2016). Single-incision Laparoscopic Intragastric Surgery for a Pancreatic Pseudocyst. *Acta Chirurgica Belgica*, *115*, 429–432.

Wong, C. S., Chia, W., & Meng, S. (2010). Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies Feasibility study on single-port access (SPA) laparoscopic cholecystectomy using transanal endoscopic microsurgery (TEM) instruments. *Minimally Invasive Therapy*, *19*, 364–366.

Yoshihara, E., Slycke, S. Van, Krick, M., Hofman, P., & Molhem, Y. Van. (2016). Preliminary results after Single-Incision Laparoscopic Colorectal Surgery. *Acta Chir Belg*, *115*, 111–117.

Zhang, Y., Wang, G., Qu, J., Du, G., & Zhou, W. (2020). Single-port laparoscopy-assisted vaginal repair of a cesarean scar defect : a single-center retrospective study. *Chinese Medical Journal*, *133*(3), 5–10.

Hemşirelikte Dijital Sağlık Uygulamaları ve Yenilikçi Bakım Modelleri

Cihat DEMİREL[1]
Nermin KILIÇ BARMANPEK[2]

1- Öğr. Gör. Dr.; Muş Alparslan Üniversitesi Varto Gıyasettin Bingöl Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü.
cihatdemirel34@gmail.com ORCID No: 0000-0001-9556-4666
2- Dr. Öğr. Üyesi; Bingöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü. nermin4423.kilic@gmail.com ORCID No: 0000-0003-3985-0662

ÖZET

Bu bölüm, dijital sağlık teknolojilerinin hemşirelik uygulamalarına etkilerini ve yenilikçi bakım modellerini ele almaktadır. Dijital sağlık uygulamaları, hemşirelik bakımında hasta güvenliğini artırma, bakım kalitesini iyileştirme ve iş süreçlerini kolaylaştırma potansiyeline sahiptir. Büyük veri, yapay zeka, sanal gerçeklik ve nesnelerin interneti gibi yenilikçi teknolojiler, hemşirelik uygulamalarında giderek yaygınlaşmış ve özellikle pandemi sürecinde sağlık hizmetlerinin sürekliliğini sağlamada önemli bir rol oynamıştır. Bu teknolojiler, coğrafi engelleri azaltarak, zaman ve kaynak tasarrufu sağlamış, hasta takibi, kronik hastalık yönetimi ve uzaktan bakım gibi alanlarda yenilikçi çözümler sunmuştur.

Hemşirelik uygulamalarında dijital sağlık teknolojilerinin entegrasyonu, bakım süreçlerini hızlandırmış ve hasta katılımını artırmıştır. Mobil sağlık uygulamaları, uzaktan izleme cihazları ve yapay zeka tabanlı karar destek sistemleri, hemşirelerin daha etkili ve doğru kararlar almasına olanak sağlamaktadır. Teletıp ve evde sağlık hizmetleri gibi yenilikçi modeller, özellikle yaşlı ve hareket kısıtlı hastalar için büyük avantajlar sunarken, sağlık sistemine olan yükü hafifletmiştir. Ayrıca, bu uygulamalar hasta memnuniyetini artırmış ve sağlık okuryazarlığını destekleyerek bireylerin kendi sağlık süreçlerine daha aktif katılım göstermesini sağlamıştır.

Dijital sağlık uygulamaları, hem fırsatlar hem de çeşitli zorluklar sunmaktadır. Veri güvenliği, hasta mahremiyeti ve etik sorunlar, bu teknolojilerin entegrasyonunda dikkat edilmesi gereken temel konular arasında yer almaktadır. Hemşirelerin dijital teknolojilere uyum sağlaması ve bu alanda gerekli bilgi birikimine sahip olması, eğitim programlarının yeniden düzenlenmesi ile mümkün olacaktır. Dijital sağlık teknolojilerinin etkili kullanımı, hem hasta bakım kalitesini artıracak hem de sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Dijital Sağlık Uygulamaları, Hemşirelikte Yenilikçi Bakım, Büyük Veri Ve Yapay Zeka, Uzaktan İzleme Sistemleri, Mobil Sağlık Teknolojileri.

GİRİŞ

Dijital teknolojilerin sağlık hizmetleri ve hemşirelik uygulamalarındaki etkisi, literatürde geniş bir şekilde ele alınmıştır. Bu teknolojiler, hemşirelik bakımında yenilikçi modellerin gelişimine katkı sağlamış ve hasta güvenliği ile bakım kalitesini artırmıştır. Özellikle pandemi döneminde dijital sağlık uygulamalarının önemi belirgin bir şekilde artmıştır. Hemşirelik bakımında teknolojinin yeri ve inovasyon üzerine yapılan bir çalışmada, büyük veri, yapay zekâ, sanal gerçeklik ve nesnelerin interneti gibi teknolojilerin hemşirelik uygulamalarında kullanımının yaygınlaştığı ve bu gelişmelerin

sağlık endüstrisi ile hemşirelik mesleğini geliştirdiği vurgulanmaktadır (Çetin ve Eroğlu, 2020). Dijital sağlık uygulamalarının hasta güvenliği ve bakım kalitesi üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Özellikle pandemi sürecinde, dijital sağlık uygulamalarının sağlık sunumunu kolaylaştırdığı, coğrafi engelleri azalttığı ve zaman tasarrufu sağladığı belirtilmektedir (Şimşir ve Mete, 2021). Hemşirelik hizmetlerinde kullanılan yenilikçi ürünler ve yaklaşımlar üzerine yapılan bir derlemede ise, dijital sağlık uygulamalarının bakım kalitesini artırdığı, iş yükünü azalttığı ve kanıta dayalı uygulamaları desteklediği ifade edilmektedir (Çobanoğlu ve Oğuzhan, 2023).

DİJİTAL SAĞLIK UYGULAMALARININ TANIMI VE ÖNEMİ

Dijital sağlık, sağlık hizmetlerinin sunulmasında dijital teknolojilerin kullanılmasını ifade eder. Bu uygulamalar, mobil sağlık (m-sağlık), tele-sağlık, yapay zeka (AI), ve çeşitli hasta izleme cihazlarını kapsar (Ak, 2023). Hemşirelik alanında dijital sağlık uygulamalarının kullanılması, hasta verilerinin daha etkin bir şekilde toplanması ve analiz edilmesi, kişisel bakım planlarının oluşturulması ve hasta izleminde önemli avantajlar sunmaktadır (Kuh ve Erdem, 2021). Dijital sağlık, ayrıca kronik hastalıkların yönetimi, evde bakım ve hastane sonrası izlem gibi alanlarda yenilikçi çözümler sunarak hasta memnuniyetini ve bakım kalitesini artırmaktadır (Uysal ve Ulusinan, 2020).

Dijital sağlık uygulamaları aynı zamanda sağlık hizmetlerinde erişilebilirliği ve eşitliği artırmaktadır. Özellikle kırsal bölgelerde yaşayan ya da fiziksel olarak sağlık merkezlerine ulaşmakta zorlanan bireyler için tele-sağlık ve uzaktan izleme gibi uygulamalar büyük önem taşımaktadır (Avcı ve Avşar, 2016). Hemşireler bu sayede, hastalara uzaktan bakım hizmeti sunarak, onların sağlık durumlarını yerinde izleyebilmekte ve gerekli müdahaleleri zamanında yapabilmektedir. Böylece sağlık hizmetleri, coğrafi sınırların ötesine taşınmakta ve bakım kalitesinde artış sağlanmaktadır (Aynacı, 2020).

DİJİTAL SAĞLIK TEKNOLOJİLERİNİN HEMŞİRELİK BAKIMINA KATKILARI

Hemşirelik bakımında dijital sağlık teknolojileri, hasta takibini kolaylaştırarak bakım kalitesini artırmaya yardımcı olmaktadır. Örneğin, uzaktan izleme cihazları sayesinde kronik hastalıkları olan hastaların günlük izlenmesi mümkün olmuş, bu sayede hemşirelerin müdahale gereksinimini

erken fark etmeleri sağlanmıştır (Köstekli vd., 2020). Ayrıca, elektronik sağlık kayıtları (ESK) gibi sistemler, hasta verilerinin kolayca erişilebilir ve paylaşılabilir olmasını sağlayarak, hemşirelerin karar verme süreçlerini desteklemektedir. Bu sistemlerin entegrasyonu sayesinde, hemşireler hasta verilerine hızlı bir şekilde ulaşarak, tedavi süreçlerini daha etkin bir şekilde yönetebilmekte ve bakım süresini kısaltabilmektedir (Gürkan vd., 2023).

Dijital sağlık uygulamaları aynı zamanda hasta katılımını artırmaktadır. Örneğin, mobil sağlık uygulamaları sayesinde hastalar kendi sağlık durumlarını daha yakından takip edebilmekte ve sağlık profesyonelleri ile daha etkin bir iletişim kurabilmektedir (Ardahan, 2018). Bu durum, hastaların sağlık durumları üzerinde daha fazla kontrol sahibi olmalarını ve bakım sürecine daha aktif katılmalarını sağlamaktadır. Bu tür uygulamalar ayrıca hasta eğitimi ve sağlık okuryazarlığını artırarak, hastaların kendi sağlıkları hakkında daha bilinçli kararlar almasına yardımcı olmaktadır (Yiğit, 2021).

Dijital sağlık teknolojilerinin bir diğer önemli katkısı da veri analitiği ve yapay zeka destekli sistemlerin kullanımıdır. Bu sistemler, hemşirelerin büyük veri setlerini analiz ederek, bakım sürecinde daha doğru ve yerinde kararlar almasına olanak tanımaktadır. Yapay zeka destekli karar destek sistemleri, hemşirelerin yoğun iş yükünü azaltarak, daha kişisel ve etkili bir bakım sunmalarına yardımcı olmaktadır. Örneğin, yapay zeka algoritmaları kullanılarak hastaların risk durumları değerlendirilebilmekte ve olası komplikasyonlar önceden tespit edilebilmektedir (Özel ve Aba, 2023).

YENİLİKÇİ BAKIM MODELLERİ

Dijital sağlık uygulamaları, yenilikçi bakım modellerinin gelişiminde önemli rol oynamıştır. Özellikle teletıp ve uzaktan bakım modelleri, coğrafi olarak uzak bölgelerde yaşayan hastalara sağlık hizmeti sunma konusunda devrim yaratmış ve bu sayede hemşirelerin bakım sağlama kapasitesini genişletmiştir (Çetin ve Eroğlu, 2020). Teletıp hizmetleri, özellikle pandemi döneminde, enfeksiyon riskini azaltarak hasta ve sağlık çalışanları arasındaki teması minimuma indirmekte etkili olmuştur. Bu uygulamalar, enfeksiyon kontrolü açısından büyük avantaj sağlamakta ve aynı zamanda hasta bakımında sürdürülebilir bir model oluşturmaktadır (Can, 2020).

Yenilikçi bakım modellerinden biri de "kişisel sağlık yönetimi" uygulamalarıdır. Bu model, hastaların kendi sağlık durumlarını daha etkin bir şekilde yönetmelerine olanak tanımaktadır. Özellikle kronik hastalıklarla yaşayan bireyler için geliştirilen mobil uygulamalar ve giyilebilir sağlık teknolojileri, hastaların sürekli izlenmesini ve gerekli durumlarda hemşireler tarafından müdahale edilmesini mümkün kılmaktadır. Bu sayede, hem hastaların sağlık durumları kontrol altında tutulmakta hem de gereksiz hastane başvurularının önüne geçilmektedir (Çam, 2021).

Yenilikçi bakım modellerinin bir diğer örneği de "evde sağlık hizmetleri"dir. Dijital sağlık teknolojileri sayesinde evde sağlık hizmetleri daha yaygın ve etkin bir şekilde sunulabilmektedir. Hemşireler, uzaktan hasta izleme sistemleri ve mobil sağlık uygulamaları kullanarak, evde bakım alan hastaların sağlık durumlarını değerlendirebilmekte ve gerektiğinde müdahalede bulunabilmektedir. Bu model, özellikle yaşlı bireyler ve hareket kabiliyeti kısıtlı hastalar için büyük avantaj sağlamaktadır (Köstekli vd., 2020). Ayrıca, bu tür bakım modelleri, sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltarak, hastanelerdeki yatak doluluk oranlarını da düşürmektedir (Çetin ve Eroğlu, 2020).

HEMŞİRELERİN ROLLERİ VE EĞİTİM GEREKSİNİMLERİ

Dijital sağlık teknolojilerinin hemşirelik uygulamalarına entegrasyonu, hemşirelerin rollerinde de önemli değişikliklere neden olmuştur. Artık hemşireler, dijital verileri anlamlandırma, uzaktan hasta takibi yapma ve teknolojik cihazları kullanarak hasta bakımını optimize etme gibi becerilere sahip olmalıdır (Aksan ve Surel, 2023). Bu nedenle hemşirelik eğitiminde, dijital okuryazarlık ve teknoloji kullanımının önemi giderek artmaktadır. Bu durum, hemşirelerin hem mesleki bilgi ve becerilerini artırmalarını hem de dijital uygulamalara uyum sağlamalarını gerekli kılmaktadır (Yurtsever ve Yılmaz, 2016).

Hemşirelerin dijital sağlık teknolojilerine uyum sağlaması için, eğitim müfredatlarına teknoloji ve veri analitiği konularının eklenmesi önem arz etmektedir (Serbest ve Alıcı, 2010). Bu eğitimler, hemşirelerin teknolojiyi daha etkin kullanmalarını ve hasta bakımında en son yeniliklerden yararlanmalarını sağlayacaktır (Aydın vd., 2015). Ayrıca, hemşirelerin dijital sağlık uygulamalarını kullanırken karşılaşabilecekleri etik ve yasal sorunlarla ilgili bilgi sahibi olmaları da büyük önem taşımaktadır. Veri güvenliği, gizlilik ve hasta hakları gibi konular, dijital sağlık uygulamalarının hemşirelik bakımında kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken temel unsurlardır (Kahriman ve Çalık, 2017).

Hemşirelerin dijital sağlık teknolojilerini kullanırken karşılaştıkları en büyük zorluklardan biri de sürekli değişen ve gelişen teknolojiye ayak uydurma gerekliliğidir . Bu nedenle, hemşirelerin sürekli mesleki gelişim faaliyetlerine katılarak, yeni teknolojiler ve uygulamalar hakkında bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Bu süreçte, hastaneler ve sağlık kurumları da hemşirelere gerekli eğitim ve destekleri sunarak, onların bu yeniliklere uyum sağlamalarını kolaylaştırmalıdır (Şahan ve Terzioğlu, 2021; Uğur vd., 2018).

DİJİTAL SAĞLIK UYGULAMALARININ GETİRDİĞİ ZORLUKLAR

Dijital sağlık uygulamalarının hemşirelik alanına entegrasyonu, birçok fırsat sunarken aynı zamanda belirli zorlukları da beraberinde getirmektedir. Gizlilik ve veri güvenliği, dijital sistemlerin kullanımındaki en büyük endişelerden biridir (Kuh ve Erdem, 2021). Hemşirelerin hasta verilerini koruma konusunda yeterli bilgiye sahip olması ve bu konudaki etik kuralları takip etmesi son derece önemlidir. Ayrıca, teknolojik cihazların ve yazılımların kullanımında karşılaşılan teknik problemler, hemşirelerin hasta bakımındaki verimliliğini olumsuz etkileyebilir.

Bir diğer zorluk, hemşirelerin dijital sağlık teknolojilerine adaptasyon sürecidir. Teknolojinin hızla gelişmesi ve bu gelişmelerin sağlık alanında kullanılmaya başlanması, hemşirelerin sürekli olarak yeni bilgilere ve becerilere ihtiyaç duymasına yol açmaktadır. Bu durum, hemşirelerin eğitim gereksinimlerini artırmakta ve sürekli mesleki gelişim ihtiyacını doğurmaktadır. Ayrıca, dijital sağlık uygulamalarının kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek teknik arızalar ve sistem hataları da hasta bakımında aksamalara neden olabilir. Bu tür teknik sorunlarla başa çıkabilmek için hemşirelerin teknik destek alabilmesi ve bu konularda bilgi sahibi olması önemlidir (Çobanoğlu ve Oğuzhan, 2023; Gökkaya ve İzgüden, 2022).

Dijital sağlık uygulamalarının bir diğer önemli zorluğu ise insan etkileşiminin azalmasıdır. Dijital teknolojiler, hasta ile sağlık profesyoneli arasındaki yüz yüze iletişimi azaltabilir ve bu durum, hasta bakımının insancıl yönünü olumsuz etkileyebilir. Hemşirelerin bu süreçte, dijital uygulamaları kullanırken aynı zamanda hastalarıyla güçlü bir iletişim kurmayı sürdürmeleri gerekmektedir. Bu, hastaların kendilerini daha güvende hissetmelerini ve bakım sürecine daha fazla katılım sağlamalarını mümkün kılar (Kuh ve Erdem, 2021; Sertler ve Semiz, 2022).

DİJİTAL SAĞLIK UYGULAMALARININ ETİK VE HUKUKİ BOYUTLARI

Dijital sağlık uygulamalarının kullanımında etik ve hukuki boyutların önemi büyüktür. Hasta gizliliği, veri güvenliği ve sağlık hizmetlerinin doğru bir şekilde sunulması gibi konular, dijital sağlık uygulamalarının hukuki çerçevesini belirleyen önemli unsurlardır. Hemşirelerin bu konularda bilgi sahibi olmaları, hastaların haklarını korumak ve bakım sürecinin güvenliğini sağlamak açısından kritik önem taşımaktadır (Yüksel, 2019).

Dijital verilerin kullanımı, hasta mahremiyetini koruma ihtiyacını da beraberinde getirmektedir. Hemşirelerin dijital sistemler aracılığıyla elde ettikleri hasta bilgilerini yalnızca yetkili kişilerle paylaşmaları ve bu bilgilerin korunması için gerekli önlemleri almaları gerekmektedir. Ayrıca, veri ihlalleri

durumunda izlenecek prosedürler ve bu tür durumların önlenmesi için alınacak önlemler de hemşirelerin bilmesi gereken etik kurallar arasında yer almaktadır (Atalay, 2021; Özata ve Özer, 2017).

YAPAY ZEKA VE ROBOTİK DESTEKLİ BAKIM

Yapay zeka ve robotik destekli bakım, Klinik uygulamalar, gelişmiş bir yaklaşım sunarak Sponsorların işlerinin azaltılması ve hastaların değerlendirilmesini hızlandırmaktadır. Yapay zeka güncellemeleri, hasta sağlık analizleri yaparak risk yaşam değerlendirmeleri yaparken, robotik cihazlar özellikle hareket kapasitesi sınırlı ya da uzun dönemli bakımda hastaların günlük aktivitelerinde destek sağlamakta ve aralıklarını artırmaktadır. Bu teknolojiler, hem hastaların yaşam alanlarını hem de resmilerin kritik bakımını daha fazla odaklanmayı mümkün kılmaktadır (Çoban vd., 2022; Gökalp ve Üzer, 2024).

DİJİTAL SAĞLIK VE HASTA GÜVENLİĞİ

Dijital sağlık teknolojilerinin kullanımı, hasta güvenliğini sağlama konusunda da önemli bir rol oynamaktadır. Elektronik sağlık kayıtları ve uzaktan izleme sistemleri, hasta verilerinin sürekli güncel tutulmasına ve anında müdahale edilmesine olanak sağlar. Bu durum, hasta güvenliğini artırmakta ve olası hataların önüne geçmektedir. Hemşireler, dijital sağlık teknolojilerini kullanarak hasta güvenliğini sağlama konusunda daha etkin olabilmektedir. Bununla birlikte, dijital sistemlerin güvenliği ve doğruluğu konusunda hemşirelerin dikkatli olmaları ve bu sistemleri doğru bir şekilde kullanabilmek için gerekli eğitimleri almaları önemlidir (Eriş vd., 2017; Koska ve Göksu, 2017).

DİJİTAL SAĞLIK UYGULAMALARININ KRONİK HASTALIK YÖNETİMİNE ETKİSİ

Dijital sağlık teknolojileri, özellikle kronik hastalıkların yönetiminde büyük bir fark yaratmıştır. Mobil uygulamalar ve uzaktan izleme cihazları sayesinde, diyabet, hipertansiyon ve KOAH gibi kronik hastalıkların yönetimi daha etkin bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Bu teknolojiler, hastaların günlük yaşamlarını daha kolay yönetmelerine olanak sağlarken, aynı zamanda sağlık profesyonellerinin hastaların durumunu sürekli olarak izlemelerine

olanak tanır. Bu durum, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmakta ve komplikasyon riskini azaltmaktadır (İncirkuş ve Nahcivan, 2015; Yıldırım ve Çevirgen, 2019).

Kronik hastalıklarla başa çıkan hastalar için, dijital sağlık uygulamaları, yaşam kalitesini artırma ve bağımsızlığı destekleme açısından büyük önem taşımaktadır. Hastalar, mobil sağlık uygulamaları aracılığıyla ilaç alımlarını takip edebilir, diyet ve egzersiz programlarını yönetebilir ve sağlık durumlarını kayıt altına alarak doktorlarıyla paylaşabilirler. Bu tür uygulamalar, hem hastaların kendi sağlıkları üzerinde daha fazla kontrol sahibi olmalarını sağlar hem de sağlık profesyonelleri ile daha iyi bir iş birliği yapmalarına olanak tanır (Karakuş ve Özer, 2022; Kopmaz ve Arslanoğlu, 2018).

DİJİTAL SAĞLIK VE YAPAY ZEKA TABANLI KARAR DESTEK SİSTEMLERİ

Yapay zeka tabanlı karar destek sistemleri, hemşirelerin hasta bakımında daha hızlı ve yerinde kararlar almasına yardımcı olmaktadır. Bu sistemler, hastaların klinik verilerini analiz ederek, hemşirelere olası riskleri ve tedavi seçeneklerini sunar. Yapay zeka tabanlı karar destek sistemleri, hemşirelerin klinik karar verme süreçlerini hızlandırmakta ve bu süreçlerde oluşabilecek hataları en aza indirmektedir. Örneğin, bir hastanın sepsis riski taşıdığını gösteren veriler, yapay zeka sistemleri tarafından analiz edilerek, hemşireye anında uyarı gönderebilir ve böylece erken müdahale mümkün hale gelir. Bu tür sistemlerin kullanımı, özellikle yoğun bakım ünitelerinde veya acil servislerde kritik önem taşımaktadır. Hasta durumunun anlık olarak izlenmesi ve olası komplikasyonların erken tespit edilmesi, hasta sağlığı açısından önemli avantajlar sağlamaktadır. Hemşireler bu sistemleri kullanarak, hastaların genel sağlık durumunu daha etkili bir şekilde izleyebilir ve gerekli müdahaleleri zamanında yapabilir. (Kırkbir ve Kurt, 2020; Purkuloğlu vd., 2019).

GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİLER VE SAĞLIK YÖNETİMİ

Giyilebilir sağlık teknolojileri, hastaların sürekli izlenmesini sağlayarak sağlık yönetiminde yeni bir çağ açmıştır. Akıllı saatler, kalp ritmi monitörleri ve diğer giyilebilir cihazlar, hastaların günlük aktivitelerini, kalp atış hızlarını, uyku düzenlerini ve diğer önemli sağlık verilerini izlemeye olanak tanır. Bu veriler, hem hastaların kendi sağlıklarını daha iyi yönetmelerine olanak tanır hem de sağlık profesyonelleri tarafından değerlendirilerek daha kapsamlı bir bakım sunulmasına yardımcı olur (Demirci, 2018; Erkılıç ve Yalçın, 2020).

Giyilebilir cihazlar, özellikle kronik hastalıklara sahip bireylerin yaşam kalitesini artırmak için önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin, kardiyak hastalık riski taşıyan bireyler için kalp ritmi monitörleri, anormallikleri tespit ederek acil durumlarda sağlık profesyonellerine uyarı gönderebilir. Böylece, olası bir kriz durumunda hızlı müdahale edilmesi sağlanarak hastanın hayatı kurtarılabilir. Hemşireler, bu tür teknolojileri kullanarak hastaların durumunu daha yakından izleyebilir ve bakım planlarını hastaların gerçek zamanlı verilerine göre güncelleyebilirler (Akıncı vd., 2021; Turgut vd., 2023).

UZAKTAN EĞİTİM VE E-SAĞLIK PLATFORMLARI İLE HEMŞİRELİK EĞİTİMİ

Dijital sağlık teknolojilerinin gelişimi, hemşirelik eğitimini de dönüştürmüştür. Uzaktan eğitim ve e-sağlık platformları, hemşirelik öğrencilerinin ve profesyonellerinin dijital sağlık teknolojileri konusunda eğitim almasına olanak tanımaktadır. Bu platformlar, hemşirelerin dijital okuryazarlık düzeylerini artırmakta ve onları sağlık hizmetlerinde kullanılacak yeni teknolojilere hazırlamaktadır (Boz Yüksekdağ, 2015). E-sağlık platformları üzerinden verilen eğitimler, hemşirelerin güncel klinik uygulamalar ve teknolojik gelişmeler hakkında bilgi sahibi olmalarını sağlar. Ayrıca, sanal simülasyonlar ve çevrimiçi vaka çalışmaları gibi dijital eğitim araçları, hemşirelerin klinik karar verme becerilerini geliştirmelerine yardımcı olmaktadır. Uzaktan eğitim imkanları, hemşirelerin zaman ve mekan kısıtlaması olmadan eğitim almasını sağlayarak mesleki gelişimlerini sürekli kılmaktadır (Erden, 2022).

DİJİTAL SAĞLIK VE MULTİDİSİPLİNER İŞ BİRLİĞİ

Dijital sağlık teknolojileri, sağlık profesyonelleri arasında multidisipliner iş birliğini de kolaylaştırmaktadır. Elektronik sağlık kayıtları ve dijital iletişim platformları, farklı uzmanlık alanlarından sağlık profesyonellerinin aynı hasta üzerinde iş birliği yapmasına olanak tanır. Bu durum, hastalara daha bütüncül bir bakım sunulmasını ve tedavi süreçlerinin daha koordine bir şekilde yürütülmesini sağlamaktadır (Karasoy ve Yıldırım, 2023). Hemşireler, dijital sağlık teknolojileri sayesinde hastaların sağlık durumu hakkında farklı uzmanlık alanlarındaki sağlık profesyonelleri ile anında bilgi paylaşabilir ve hasta bakımını birlikte planlayabilirler. Bu tür iş birliği, özellikle karmaşık vakalarda ve kronik hastalıkların yönetiminde kritik önem taşımaktadır. Dijital iletişim araçları, hasta bakımını geliştirmek ve

tedavi süreçlerinde olası hataları en aza indirmek için sağlık profesyonellerinin daha etkili bir şekilde iletişim kurmasına yardımcı olur (Ak, 2023).

DİJİTAL SAĞLIK VE TOPLUM SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLER

Dijital sağlık uygulamaları, sadece bireysel hasta bakımında değil, toplum sağlığının geliştirilmesinde de büyük rol oynamaktadır. Dijital sağlık platformları ve mobil sağlık uygulamaları, toplumun sağlık okuryazarlığını artırarak bireylerin sağlık konusunda daha bilinçli kararlar almasını sağlamaktadır. Ayrıca, dijital araçlar, salgın hastalıkların izlenmesi ve kontrolü gibi halk sağlığı faaliyetlerinde de etkin bir şekilde kullanılmaktadır (Alay ve Tüfekci, 2023). Toplum sağlığını geliştirmeye yönelik dijital sağlık uygulamaları arasında, aşı hatırlatmaları, sağlık taramaları ve halk sağlığı bilgilendirme kampanyaları gibi uygulamalar yer almaktadır. Bu tür uygulamalar, toplumun genel sağlık seviyesini artırmaya yönelik önleyici sağlık hizmetlerinin etkin bir şekilde sunulmasına yardımcı olmaktadır. Hemşireler, dijital araçları kullanarak toplum sağlığını geliştirme ve sağlık hizmetlerine erişimi artırma konularında önemli katkılarda bulunabilirler (Ünalır vd., 2011).

DİJİTAL SAĞLIK UYGULAMALARININ SÜRDÜRÜLEBİLİRLİK ÜZERİNE ETKİLERİ

Dijital sağlık uygulamaları, sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği üzerinde de olumlu etkiler yaratmaktadır. Elektronik sağlık kayıtlarının kullanımı, kağıt israfını azaltmakta ve çevresel sürdürülebilirliğe katkı sağlamaktadır. Ayrıca, uzaktan bakım hizmetleri, hastaların sağlık merkezlerine ulaşmak için harcadıkları enerjiyi ve bu süreçte oluşan karbon ayak izini azaltmaktadır. Dijital sağlık teknolojileri, sağlık hizmetlerinin daha verimli kullanılmasına ve kaynak israfının önlenmesine olanak tanır (Özen, 2021; Yılmaz vd., 2023). Hemşireler, sürdürülebilir sağlık hizmetlerinin sağlanmasında dijital teknolojileri kullanarak katkıda bulunabilirler. Özellikle, kronik hastalıkların yönetiminde uzaktan izleme ve dijital sağlık uygulamalarının kullanımı, hastane başvurularını azaltarak sağlık sistemi üzerindeki yükü hafifletir ve kaynakların daha verimli kullanılmasına olanak tanır. Bu da uzun vadede sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğini artıran önemli bir faktördür (Atak vd., 2023; İncirkuş ve Nahcivan, 2015).

DİJİTAL SAĞLIK VE SAĞLIK EŞİTLİĞİ

Dijital sağlık teknolojilerinin yaygın kullanımı, sağlık hizmetlerine erişimde eşitliği sağlamada da büyük bir potansiyele sahiptir. Tele-sağlık uygulamaları ve mobil sağlık çözümleri, özellikle dezavantajlı bölgelerde yaşayan ve sağlık hizmetlerine erişimde zorluk yaşayan bireyler için önemli bir fırsat sunmaktadır. Dijital sağlık araçları, bu bireylerin sağlık hizmetlerine daha hızlı ve kolay bir şekilde ulaşmasına olanak tanır (Avcı ve Gözüm, 2017; Çapacı ve Özkaya, 2020).

Dijital sağlık teknolojilerinin sağlık eşitliği üzerindeki etkileri karmaşıktır. Dijital uçurum, bazı bireylerin bu teknolojilere erişimini engelleyebilir. Bu durum, sağlık eşitsizliklerini artırabilir. Bu nedenle, dijital sağlık uygulamalarının geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması sırasında, bu teknolojilere erişimde yaşanabilecek eşitsizliklerin giderilmesine yönelik politikaların da oluşturulması gerekmektedir (Ay ve Kılıç, 2023; Kayış, 2021). Hemşireler, bu konuda farkındalık yaratarak ve dijital sağlık okuryazarlığını artırmaya yönelik çalışmalara katılarak, sağlık eşitliğine katkıda bulunabilirler.

SONUÇ

Hemşirelikte dijital sağlık uygulamaları ve yenilikçi bakım modelleri, hasta bakımının kalitesini artırma ve hemşirelerin iş yükünü hafifletme potansiyeline sahiptir. Dijital sağlık teknolojileri, hemşirelerin hasta bakımını daha etkin ve verimli bir şekilde sürdürmelerine olanak tanımakta ve hastaların sağlık süreçlerine daha fazla katılımını sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu teknolojilerin etkili bir şekilde kullanılabilmesi için hemşirelerin gerekli bilgi ve becerilerle donatılması ve eğitimlerinin bu yönde desteklenmesi önem arz etmektedir. Dijital teknolojilerin sağlık sistemine entegrasyonu sürecinde, gizlilik, veri güvenliği ve etik konuların da dikkate alınması gerekmektedir. Dijital sağlık uygulamalarının yaygınlaşması, hemşirelik bakımının daha etkin ve kaliteli olmasına katkı sağlayacak, hastaların sağlık hizmetlerine erişimini kolaylaştıracaktır (Çam, 2021; Çobanoğlu ve Oğuzhan, 2023; Kırkbir ve Kurt, 2020).

Dijital sağlık teknolojilerinin sunduğu fırsatlar ve beraberinde getirdiği zorluklar, hemşirelik mesleğinin geleceğinde önemli bir rol oynayacaktır. Bu nedenle, hemşirelerin dijital sağlık uygulamalarına uyum sağlamaları ve bu alanda gerekli becerileri kazanmaları, hem mesleki gelişimleri hem de hasta bakımının kalitesi açısından kritik önem taşımaktadır. Sağlık sistemlerinin bu süreçte hemşirelere gerekli eğitim ve desteği sunarak, onların dijital dönüşüme uyum sağlamalarını kolaylaştırması, hem hasta bakımının kalitesini artıracak

hem de sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğine katkı sağlayacaktır (Ak, 2023; Çobanoğlu ve Oğuzhan, 2023; Temür ve Aksoy, 2022).

REFERANSLAR

Ak, S. (2023). Dijital Hastane Dönüşümünde Türkiye. Güncel Sağlık Yönetimi, 1(1), 24-35.

Akıncı, B. N., Danışan, T., ve Eren, T. (2021). Hipertansiyon hastaları için giyilebilir sağlık teknolojileri seçimi. Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal, 8(2), 232-248.

Aksan, F., ve Surel, A. (2023). Hemşirelerin dijital hastane bünyesinde; dijital hastane kavramı ve etkin zaman kullanımının değerlendirilmesi. ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 10(2), 1-8.

Alay, D., ve Tüfekci, N. (2023). Pandemi süreci ve sonrasında sağlık bakanlığı dijital uygulamaları. SDÜ Sağlık Yönetimi Dergisi, 5(2), 73-87.

Ardahan, M. (2018). Mobil sağlık ve hemşirelik. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 27(6), 427-433.

Atak, M., Sezerol, M. A., ve Altaş, Z. M. (2023). Chronic Disease Management in Primary Care: A Cross-Sectional Study in Türkiye. Phoenix Medical Journal, 5(3), 211-216.

Atalay, H. N. (2021). Mahremiyet kapsamında kişisel sağlık verilerinin korunması ve depolanması. Journal of Academic Perspective on Social Studies(1), 1-20.

Avcı, K., ve Avşar, Z. (2016). Dijital sağlık oyunları. TRT Akademi, 1(2), 472-486.

Avcı, Y. D., ve Gözüm, S. (2017). Kırsal alanda yaşayan yaşlılar için sağlık hizmeti sunum modelleri ve tele-sağlık. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care, 12(1), 56-67.

Ay, S., ve Kılıç, T. (2023). Coğrafi Dijital Uçurum: Türkiye'de Dijital Dönüşümün Kentsel-Kırsal, Bölgesel ve Cinsiyet Eşitsizlikleri. Coğrafya Dergisi(46), 111-122.

Aydın, Y., Adıgüzel, A., ve Topal, E. A. (2015). Ebe ve hemşirelerin bilimsel çalışmalara yönelik tutumlarının belirlenmesi. Journal of Human Rhythm, 1(4), 168-175.

Aynacı, İ. (2020). Dijital ikiz ve sağlık uygulamaları. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 3(1), 70-79.

Boz Yüksekdağ, B. (2015). Hemşirelik eğitiminde bilgisayar teknolojisinin kullanımı. Açıköğretim Uygulamaları ve Araştırmaları Dergisi, 1(1), 103-118.

Can, Ş. (2020). Bir Devlet Hastanesinin Yenidoğan Yoğun Bakım ve Doğum Salonunda Çalışan Hemşire ve Ebelerin Yenilikçi Davranışlarını Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi: Niteliksel Bir Çalışma Bozok Tıp Dergisi, 10(3), 9-16.

Çam, F. (2021). İç hastalıkları hemşireliğinde yenilikçi yaklaşımlar. TOGÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(2), 85-101.

Çapacı, M., ve Özkaya, S. (2020). COVID-19 pandemi döneminde tele-tıp uygulamaları. Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences, 25(Special Issue on COVID 19), 260-262.

Çetin, B., ve Eroğlu, N. (2020). Hemşirelik bakımında teknolojinin yeri ve inovasyon. Acta Medica Nicomedia, 3(3), 120-126.
Çoban, N., Eryiğit, T., Dülcek, S., Beydağ, D., ve Ortabağ, T. (2022). Hemşirelik mesleğinde yapay zekâ ve robot teknolojilerinin yeri. Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(1), 378-385.
Çobanoğlu, A., ve Oğuzhan, H. (2023). Hemşirelikte Teknolojinin Gelişimi ve Mesleğin Geleceğine Etkileri. Hemşirelik Bilimi Dergisi, 6(2), 114-122.
Demirci, Ş. (2018). Giyilebilir teknolojilerin sağlık hizmetlerine ve sağlık hizmet kullanıcılarına etkileri. Anemon Muş Alparslan Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 6(6), 985-992.
Erden, D. (2022). Hemşirelik Eğitiminde Yenilikçi Öğrenme Yaklaşımı: Çevrimiçi Ters Yüz Öğrenme. Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi, 5(3), 84-89.
Eriş, H., Havlioğlu, S., ve Doni, N. (2017). Kalite sistemi ve bilgi güvenliği sistemlerinin hasta güvenliği üzerine etkisi: bir üniversite hastanesi uygulaması. Sağlık Akademisyenleri Dergisi, 4(3), 207-215.
Erkılıç, C. E., ve Yalçın, A. (2020). Evaluation of the wearable technology market within the scope of digital health technologies. Gazi İktisat ve İşletme Dergisi, 6(3), 310-323.
Gökalp, M. G., ve Üzer, M. A. (2024). Yapay Zeka Çağında Hemşirelik Bakımı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Dergisi, 6(1), 89-94.
Gökkaya, D., ve İzgüden, D. (2022). Dijital hastane uygulamaları: Şehir hastanesi çalışanları üzerine bir inceleme. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 11(3), 848-859.
Gürkan, N., Enç, N., ve Türen, S. (2023). Elektronik kayıt sistemlerinin hemşirelik uygulamalarında kullanımı ve önemi. Akdeniz Hemşirelik Dergisi, 2(1), 25-31.
İncirkuş, K., ve Nahcivan, N. Ö. (2015). A guide for chronic disease management: the chronic care model. Florence Nightingale Journal of Nursing, 23(1), 66-75.
Kahriman, İ., ve Çalık, K. Y. (2017). Klinik hemşirelerin etik duyarlılığı. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 6(3), 111-121.
Karakuş, Z., ve Özer, Z. C. (2022). Kronik Hastalığa Sahip Yaşlı Bireylerde Mobil Sağlık Uygulamalarının Kullanımı. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 7(2), 391-395.
Karasoy, G., ve Yıldırım, B. (2023). Yaşlılara Yönelik Dijital Teknolojiler ve Sosyal Hizmet Uygulamaları Geronteknolojik Sosyal Hizmet Uygulamasını Doğurabilir mi? Toplum ve Sosyal Hizmet, 34(3), 727-742.
Kayış, H. H. (2021). Dijital eşitsizlikleri yakından incelemek: dijital uçurum buzdağının görünen yüzü müdür? Ege Üniversitesi İletişim Fakültesi Yeni Düşünceler Hakemli E-Dergisi(15), 109-124.
Kırkbir, İ. B., ve Kurt, T. (2020). Hemşirelik Bilişimi ve Karar Verme Sürecinde Klinik Karar Destek Sistemlerinin Önemi. Hemşirelik Bilimi Dergisi, 3(3), 28-31.
Kopmaz, B., ve Arslanoğlu, A. (2018). Mobil sağlık ve akıllı sağlık uygulamaları. Sağlık Akademisyenleri Dergisi, 5(4), 251-255.
Koska, A., ve Göksu, N. (2017). Hastanelerde Bilişim Teknolojileri Kullanımı ile Hasta Güvenliği Kültürü Arasındaki İlişki. Siyaset, Ekonomi ve Yönetim Araştırmaları Dergisi, 5(4), 181-188.

Köstekli, S., Çelik, S., ve Karahan, E. (2020). Cerrahi hastasının taburculuk sonrası tele sağlık yöntemi ile hemşirelik bakımının önemi. Cerrahi Ameliyathane Sterilizasyon Enfeksiyon Kontrol Hemşireliği Dergisi, 1(1), 30-38.

Kuh, Z., ve Erdem, R. (2021). Dijital sağlık uygulamalarının bilinirliğinin ve kullanımının dijital bölünme çerçevesinde incelenmesi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 24(2), 255-274.

Özata, M., ve Özer, K. (2017). Sağlık çalışanlarının hasta mahremiyeti konusundaki tutumlarının incelenmesi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 20(1), 1-21.

Özel, G., ve Aba, Y. A. (2023). Teknolojinin Görünmeyen Yüzü: Hemşirelik Mesleğinde Teknostres. Genel Sağlık Bilimleri Dergisi, 5(2), 258-274.

Özen, H. (2021). Dijital sağlık hizmetlerinin sürdürülebilir kalkınma hedefleri açısından değerlendirilmesi. OPUS International Journal of Society Researches, 17(38), 5440-5472.

Purkuloğlu, E., Ün, A., ve Yürürdurmaz, F. (2019). Hemşire karar destek sistemleri Uygulamalari. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 22(3), 491-514.

Serbest, Ş., ve Alıcı, S. U. (2010). Özel bir hastane grubunda çalışan hemşirelerin kurumdaki hizmet içi eğitim uygulamalarına ilişkin görüşleri. Florence Nightingale Journal of Nursing, 18(2), 98-105.

Sertler, N., ve Semiz, T. (2022). The use of dıgıtal health systems ın the elderly a lıterature study. Journal of Innovative Healthcare Practices, 3(1), 29-40.

Şahan, F. U., ve Terzioğlu, F. (2021). Hemşirelerin Kanser Hastalarına Yönelik Manevi Bakım Uygulamaları ve Karşılaştıkları Engeller. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 9(4), 340-349.

Şimşir, İ., ve Mete, B. (2021). Sağlık hizmetlerinin geleceği: Dijital sağlık teknolojileri. Journal of Innovative Healthcare Practices, 2(1), 33-39.

Temür, B. N., ve Aksoy, N. (2022). Hastalık Yönetiminde Dijital Sağlık Okuryazarlığı. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 15(3), 413-417.

Turgut, Z. N., Danışan, T., Güven, E., ve Eren, T. (2023). Yaşlı bireyler için giyilebilir teknolojilerinin kullanımı ve değerlendirilmesi. Harran Üniversitesi Mühendislik Dergisi, 8(3), 167-178.

Uğur, H., Seyis, N., Özçelik, S., ve Toduk, F. N. (2018). Hemşirelerin mesleki gelişiminde sosyal medya kullanım durumlarının incelenmesi. Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi, 3(2), 9-16.

Uysal, B., ve Ulusinan, E. (2020). Güncel dijital sağlık uygulamalarının incelenmesi. Selçuk Sağlık Dergisi, 1(1), 46-60.

Ünalır, M. O., Ünalır, E., Can, Ö., ve Şengonca, H. (2011). Ulusal aşı bilgi sistemi: ontoloji tabanlı sağlık bilgi sistemi. Türkiye Bilişim Vakfı Bilgisayar Bilimleri Ve Mühendisliği Dergisi, 4(1), 15-22.

Yiğit, Ü. (2021). Hemşirelik öğrencilerinin mobil öğrenmeye yönelik tutumlarının belirlenmesi. Abant Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri Dergisi, 1(1), 24-33.

Yıldırım, J., ve Çevirgen, A. (2019). Kronik hastalıkların yönetiminde bilişim teknolojileri uygulamaları. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 6(1), 65-73.

Yılmaz, F. Ö., Gökmen, E., ve Erişen, M. A. (2023). Sağlık sistemlerinin sürdürülebilirliğinde sağlık finansmanının yerine ilişkin sağlık yöneticilerinin görüşlerinin değerlendirilmesi. Sağlık ve Sosyal Refah Araştırmaları Dergisi, 5(2), 180-188.

Yurtsever, N., ve Yılmaz, M. (2016). Evde Bakım Alanında Çalışan Hemşirelerin Çalışma Koşulları, Yaşadıkları Güçlükler ve Eğitim Gereksinimlerinin Belirlenmesi. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 1(1), 19-25.

Yüksel, G. (2019). Kişisel sağlık verilerinin hukuki korunması. Sağlık Akademisyenleri Dergisi, 6(1), 1-10.

İrritabl Bağırsak Sendromu ile Yaşamak

Nermin KILIÇ BARMANPEK[1]
Cihat DEMİREL[2]

1- Dr. Öğr. Üyesi; Bingöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
nermin4423.kilic@gmail.com ORCID No: 0000-0003-3985-0662
2- Öğr. Gör. Dr.; Muş Alparslan Üniversitesi Varto Gıyasettin Bingöl Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü.
cihatdemirel34@gmail.com ORCID No: 0000-0001-9556-4666

ÖZET

Bu bölüm, İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS) hastalığına genel bir bakış açısını ve bu hastalıkla yaşamı sürdürmeyi ele almaktadır. İBS dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olan kronik bir hastalıktır. Ayrıca İBS' nin patofizyolojisi hala belirsizliğini korumaya devam ettiğinden tanı, tedavi ve bakım sürecinde hastalar birçok farklı sağlık hizmeti alanlarına yönlendirilebilmektedir. Bu durum ise sağlık hizmetindeki ekonomik yükü beraberinde getirmektedir. Dolayısıyla İBS, hem bireyleri hem toplumu hem de ekonomiyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

İBS hastalarında görülen semptomlar değişkenlik göstermekle birlikte semptomların şiddeti de her hastada farklı seyredebilmektedir. İBS tedavisinde, kullanılan farmakolojik ajanlara ek olarak non-farmakolojik yöntemlerin de kullanılmasıyla hastalığın tedavi ve bakım sürecinde tek tip bir yaklaşımın önüne geçilmiştir. Son yıllarda diyet ve egzersiz kılavuzları, probiyotikler, prebiyotikler, bilişsel-davranışsal terapiler (BDT), hipnoterapi, fitoterapi, gevşeme terapileri/teknikleri ve olumlu etkisi ve güvenirliği kanıtlanmış daha birçok tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri multidisipliner olarak uygulanabilmektedir.

Kronik hastalıklardaki tedavi ve bakım sürecinde hastalarla sürekli etkileşim halinde olarak tedavinin ve bakımın etkinliğinin değerlendirilmesinde ve ayrıca hastalıkla yaşamayı öğrenebilmede bireylere öz-yönetim kazandırılması sürecinde hemşireler kilit rol oynamaktadırlar.

İBS hastalığının yönetim sürecinde hekim, diyetisyen, fizyoterapist, psikolog ve özellikle hemşirelerin de içinde yer aldığı multidisipliner bir ekip yaklaşımı ile farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler, hastaların hayatına entegre edilerek yaşam tarzı değişikliği ve hastalık sürecine oryantasyonun sağlanması gerekmektedir. Bu doğrultuda hastalığın yönetim sürecinde kanıta dayalı farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerin uygulanması ile bilinçsiz yaklaşımlara engel olunmalıdır.

İnsanın biyo-psiko-sosyal özellikleri ile bir bütündür. Bu durum göz ardı edilmeden ve hastalıkla yaşayabilmeyi öğrenmek açısından İBS hastalarının tedavi ve bakım sürecine aktif katılımları sağlanarak bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi, tedavi ve bakım sürecinin her bireye özgü olarak ayrı ayrı planlanması ve uygulanması hastalık yönetimine, semptomların hafifletilmesine, yaşam kalitesinin yükseltilmesine ve stres, anksiyete, depresyon gibi psikolojik faktörler üzerinde olumlu katkılar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: İrritabl Barsak Sendromu, Diyet, Fiziksel Aktivite/Egzersiz, Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler, Yaşam Kalitesi.

GİRİŞ

En yaygın işlevsiz gastrointestinal bozukluk olan ve "Fonksiyonel/Huzursuz Bağırsak Sendromu" olarak da bilinen İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS), bağırsak-beyin etkileşim bozuklukları ile ilişkilendirilen kronik bir hastalıktır (Oka vd., 2020; Yildiz vd., 2020; Black ve Ford, 2020; Li vd., 2020; Tang vd., 2022; Huang vd., 2023; Patel ve Wong, 2024). Önemli bir halk sağlığı sorunu olan İBS, süreğen semptomlarla sağlık hizmetlerindeki harcamalarındaki artış ve iş gücü kayıplarıyla ekonomiye ciddi tehdit oluşturmakla kalmayıp (Lovell ve Ford, 2012; Altobelli vd., 2017; Weaver vd., 2017; Zhao vd., 2021; Huang vd., 2023), aynı zamanda, gastrointestinal bir bozukluk ve bununla ilişkili komorbiditeler, hem bireysel hem de toplumsal açıdan zorlukları da beraberinde getirmektedir (Sperber vd., 2021; Huang vd., 2023).

İBS, artan ölüm oranlarıyla ilişkili olmasa da; tıbbi maliyetler, kaybedilen üretkenlik ve azalan sağlıkla ilgili yaşam kalitesi sonucunda hem bireysel hem de toplumsal olarak önemli yükler getirmektedir (Weaver vd., 2017). Sağlık ve ekonomiyi olumsuz olarak etkileyen İBS, dünya nüfusunun yaklaşık %10-15' ini etkilemektedir (Haghbin vd., 2024) ve İBS' nin dünya çapındaki prevalansının %11,2 olduğu tahmin edilmektedir (Lovell ve Ford, 2012).

İBS, yaşam kalitesinin bozulmasına, fiziksel, depresyon ve/veya anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıklara neden olabilmektedir (Altobelli vd., 2017; Oka vd., 2020; Yildiz vd., 2020; Black ve Ford, 2020; Li vd., 2020; Tang vd., 2022; Huang vd., 2023; Haghbin vd., 2024; Li vd., 2024). Aynı zamanda fizyolojik ve psikolojik değişkenlerin semptomatolojinin etiyolojisinde ve devamında rol oynadığı (Weaver vd., 2017), yani; düşük yaşam kalitesi ve anksiyete, stres, depresyon dahil olmak üzere psikolojik komorbidite sıklıkla İBS ile ilişkilidir ve semptomları şiddetlendirebilir (Gendi ve Jahan, 2020; Ebrahimloee vd., 2022; Huang vd., 2023). Bu sendrom artan görülme sıklığı, kesin tedavi eksikliği ve sağlık bakım maliyetlerindeki önemli artışla göz önüne alınması gereken bir durumdur. Hastalık ayrıca ve hastaların öz-saygılarını, sosyal etkileşimlerini, yaşam tarzlarını, psikolojik yönlerini (depresyon, anksiyete, vb.), duygusal ve kişilerarası sosyal ilişkilerini, boş zamanlarını, seyahatlerini, beslenmelerini, uykularını, işteki üretkenlikleri, rutin aktivitelerini ve eğitimlerini olumsuz yönde etkilemektedir (Scaciota vd., 2021; Ebrahimloee vd., 2022).

İBS; fiziksel, psikolojik ve sosyal refahı üzerinde etkileri olan bir semptom kümesine neden olmaktadır (Gorgili vd., 2021). Hastalığın karmaşık fizyolojisi hastaların yanlışlıkla diğer klinik uzmanlık alanlarına sevk

edilmesine yol açabilmektedir (Scaciota vd., 2021). Bu nedenle İBS ile yaşamak hastalığın beraberinde getirdiği yükler ve olumsuz sonuçları açısından oldukça önemli bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır.

İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU (İBS)' NA GENEL BİR BAKIŞ

Çoğunlukla 15-65 yaşları arasında ve kadınlarda daha yaygın görülen İBS (Scaciota vd., 2021); yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren, morbiditeyi arttıran ve hastalığı olan kişilere ve sağlık sistemine yüklenen tedavi maliyetini yükselten bir bozukluktur (Jamalizadeh vd., 2022). İBS, bilinen organik patolojinin yokluğunda bağırsak alışkanlıklarında bozukluklar, tekrarlayan karın ağrısı ile tanımlanan ve anormal dışkı formu ve/veya anormal dışkılama sıklığı ile ilişkili olan yaygın, kronik bir gastrointestinal hastalıktır (Weaver vd., 2017; Tang vd., 2022; Jamalizadeh vd., 2022). İBS' li hastalarda görülen diğer yaygın semptomlar arasında sık idrara çıkma, kronik yorgunluk, uyku ve ruh hali bozuklukları bulunmaktadır (Scaciota vd., 2021). İBS, gastrointestinal semptomlara ek olarak kronik yorgunluk, fibromiyalji, kronik pelvik ağrı, anksiyete ve depresyon gibi gastrointestinal olmayan semptomlarla da ilişkilidir (Jamalizadeh vd., 2022).

İBS' nin karmaşık patofizyolojisi hala anlaşılamamış olmasına ve etiyolojisi kesin olarak bilinmemesine rağmen (Cozma-Petruţ vd., 2017; Black ve Ford, 2020; Haghbin vd., 2024); genetik, diyet (yüksek biyoamin ve yüksek karbonhidratlı diyetler), bağırsak mikrobiyomu, bağışıklık fonksiyonu, gastrointestinal enfeksiyonlar, alerjiler ve daha önceki gıda intoleransları, bağırsak-beyin etkileşim bozuklukları, visseral aşırı duyarlılık ve depresyon, stres gibi psikolojik faktörler etiyolojik olarak bilinen en önemli risk faktörleridir (Cozma-Petruţ vd., 2017; Black ve Ford, 2020; Li vd., 2020; Scaciota vd., 2021; Tang vd., 2022). Ayrıca İBS' nin gelişiminde bireylerin coğrafya ve kültür özellikleri de etkili olabilmektedir (Black ve Ford, 2020).

Patogenezi çok faktörlü olan İBS, yaşam kalitesini düşüren ve tekrarlayan fonksiyonel gastrointestinal semptom ataklarıyla karakterizedir (Altobelli vd., 2017; Zhao vd., 2021). Semptomlar bireyler arasında farklılık göstermektedir. Bu nedenle hem tanısı hem de tedavisi zor olmaktadır (Scaciota vd., 2021) ve tanısı görülen semptomlara ve diğer organik hastalıkların dışlanmasına dayanılarak yapılmaktadır (Weaver vd., 2017; Yildiz vd., 2020).

İBS' nin genel yaygınlığının Roma IV kriterleri kullanıldığında, Roma III kriterlerine kıyasla İBS oranı daha düşük olmasına rağmen (Sperber vd., 2021), İBS' nin tanılanmasında genel olarak Roma IV tanı kriterleri baz alınarak ve gastrointestinal semptomların kalıplarına göre tanımlamalar

yapılmaktadır (Cozma-Petruţ vd., 2017; Black ve Ford, 2020; Huang vd., 2023; Haghbin vd., 2024). Roma IV kriterlerine bakılacak olursa; tekrarlayıcı karın ağrısı (semptomların altı aydan uzun bir süre önce başlaması ve son üç ayda her hafta, haftada en az bir gün olması) ile birlikte defakasyonla ilgili semptomlardan en az ikisinin olması ile tanımlanan fonksiyonel bir bağırsak bozukluğu olarak kategorize edilmiştir. Bu semptomlar ise (1) defakasyonla ilişkili olarak ağrının artması veya azalması, (2) defakasyon sıklığında değişiklik olması ve (3) defakasyon şeklinde değişikliğin olmasıdır (Cozma-Petruţ vd., 2017; Weaver vd., 2017; Zhao vd., 2021)

İBS' nin; konstipasyonun ön planda olduğu İBS (İBS-C), diyarenin baskın olduğu İBS (İBS-D), karışık bağırsak alışkanlıklarına sahip İBS (İBS-M) ve sınıflandırılmamış İBS (İBS-U) şeklinde 4 alt tipi bulunmaktadır (Drossman ve Hasler, 2016). Bu alt tiplere uygun olarak tedavi ve bakım süreci yürütülmektedir.

En yaygın İSBS semptomları arasında karın ağrısı, distansiyon (şişkinlik), kabızlık ve/veya ishal gibi değişen bağırsak alışkanlıkları bulunmaktadır (Altobelli vd., 2017; Haghbin vd., 2024; Li vd., 2024). İBS' nin zaman içindeki önemli değişkenlikleri nedeniyle semptomlar bireye özgü olarak çeşitlilik gösterebilmektedir (Altobelli vd., 2017). Şiddetinte dalgalanma ve değişkenlik gösteren semptomların tedavisinde ise genellikle yalnızca birincil semptomu hedef alan çok çeşitli farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır (Altobelli vd., 2017; Haghbin vd., 2024) ve birden fazla semptom varlığında uygulanan tedaviler yetersiz kalabilmektedir (Altobelli vd., 2017). Dolayısıyla farmakolojik tedavi seçeneğinde olan hacim artırıcı maddeler, antikolinerjikler, antispazmodikler ve antidiyaretiklerle yapılan farmakoterapi genellikle yetersiz olabilmektedir (Altobelli vd., 2017; Weaver vd., 2017; Scaciota vd., 2021; Haghbin vd., 2024).

İBS' nin tedavisi, başarılı tedavi genellikle farmakolojik ve non-farmakolojik önlemlerin bir kombinasyonunu gerektirdiğinden özellikle zordur (Layer ve Andresen, 2024). Hastalıkta kesin tedavi yöntemi bulunmamakla birlikte mevcut tedavilerin amacı semptomatik rahatlama sağlamaktır (Weaver vd., 2017; Li vd., 2020). Hastalığın doğası gereği, tüm bireyler farklı tepki verdiğinden tedavi etkinliğini tahmin etmek zordur ve bu nedenle multidisipliner tedavi, aynı anda İBS'nin birden fazla yönünü hedef aldığı için giderek daha fazla ilgi görmektedir (Patel ve Wong, 2024) ve bu doğrultuda genellikle zihin-beden terapileri, diyet ve egzersiz kılavuzları ve diğer tamamlayıcı ve alternatif yaklaşımlar gibi farmakolojik olmayan müdahaleler de yaşam tarzı müdahalesine entegre edilebilmektedir (Weaver vd., 2017; Tang vd., 2022; Patel ve Wong, 2024).

İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU (İBS) İLE YAŞAMAK

İBS' de yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet müdahaleleri semptomları yönetmede temel taş olarak kabul edilmektedir (Haghbin vd., 2024). Birçok İBS hastası İBS' nin gastrointestinal semptomlarını belirli yiyeceklerin tüketimine bağlamaktadır; bu durum da bireylerde beslenme eksikliklerine yol açabilmektedir (Cozma-Petruţ vd., 2017). Semptomların başlangıcı ve/veya alevlenmesi belirli yiyeceklerle ilişkilendirildiğinden İBS hastaları için diyetteki gıdalar, merkezi ve sürekli bir sorundur (Altobelli vd., 2017; Cozma-Petruţ vd., 2017).

İBS hastaları için diyet tavsiyeleri arasında düzenli olarak planlanmış öğünler, lif alımının azaltılması, laktoz içeren gıdaların ortadan kaldırılması, en yaygın olarak süt ürünleri, buğday ve fruktoz olan tetikleyici gıdalardan kaçınılması, fasulye, lahana ve soğan gibi gaz üreten gıdalardan kaçınılması ve kafein, alkol ve yağlı gıdalara sınırlama getirilmesi yer almaktadır (Altobelli vd., 2017; Cozma-Petruţ vd., 2017). Ayrıca düzensiz beslenmenin ve aşırı yemenin kolon hareketliliğini etkileyerek İBS semptomlarına katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (Cozma-Petruţ vd., 2017). Yapılan bu diyet kısıtlamaları ise bireylerde beslenme eksikliklerine yol açabilir. Bu nedenle İBS hastalarının minimum kısıtlamalarla standart ve/veya dengeli bir diyete uymaları gerekmektedir. (Haghbin vd., 2024). Bu doğrultuda İBS' li bireylerin yiyecek/içecek günlükleri tutarak diyet tetikleyicilerinin belirlenmesi hastalık yönetim sürecinde diyetteki düzenlemeler açısından fayda sağlayabilir.

Genel olarak İBS' li hastalara düzenli bir yemek düzeni oluşturmaları (uygun olduğunda atıştırmalıklarla birlikte kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeği), kontrendike bir durum yoksa su/sıvı almaları, büyük öğünlerden kaçınmaları, yemek için zaman ayırmaları, oturarak yemek yemeleri, yiyecekleri iyice çiğnemeleri ve öğün atlamaktan, yemek aralarında uzun aralıklar bırakmaktan veya gece geç saatlerde yemek yemekten kaçınmaları önerilmektedir (Cozma-Petruţ vd., 2017).

İBS' de çeşitli diyet yaklaşımları arasında, düşük FODMAP (fermente edilebilir oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve polioller, LFD) diyeti, glutensiz diyet (GFD) ve Akdeniz diyeti, İBS ile ilişkili rahatsızlığı hafifletmek için umut verici stratejiler olarak ortaya çıkmıştır (Cozma-Petruţ vd., 2017; Haghbin vd., 2024). İBS semptomlarını tetikleyebilen ve/veya şiddetlendirebilen FODMAP' ler, duedonumda bağırsak bakterileri tarafından zayıf bir şekilde emilen ve hızla fermente edilen ozmotik olarak aktif kısa zincirli karbonhidratlardır (SCC' ler). Ozmotik aktivite ve fermantasyonlarından kaynaklı olarak gaz ve salgıların artmasına neden olur;

gaz üretimi nedeniyle artan intraluminal su hacmi, bağırsak lüminal gerginliğine neden olur ve duyarlı bireylerde gastrointestinal semptomlara yol açar. Ayrıca FODMAP' lerin bağırsak mikrobiyotası, bağırsak bariyeri, bağışıklık tepkisi ve visseral duyum üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri yoluyla İBS' nin semptom oluşumunda da rol oynadığı belirtilmektedir. Kısaca; FODMAP diyetinin fermantasyonu ve gaz üretimini böylece kolon hacmini artırdığı ve karın ağrısı, gerginlik ve şişkinliğe yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu durumun ise genellikle visseral aşırı duyarlılık gösteren İBS' li bireylerde gastrointestinal semptomların seyrini daha da kötüleştirebileceği belirtilmektedir (Weaver vd., 2017; Haghbin vd., 2024; Patel ve Wong, 2024). Bu nedenle düşük FODMAP diyeti, belirli karbonhidratları içeren yiyecekleri kısıtlamaya ve beslenme yeterliliğine odaklanır; sık sık küçük öğünler, porsiyon kontrolü, lifli besin alımı, yağ azaltımı, alkol ve kafein tüketiminden kaçınma ve tetikleyici gıdaların sınırlı tüketilmesini önermektedir. Bununla birlikte düşük FODMAP diyetine hastanın verdiği yanıtlar; hasta demografisi, mikrobiyom bileşimi ve metabolizması ve İBS alt tipi ile ilgili faktörlerle ilişkili olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Ancak genel olarak özellikle karın ağrısı, distansiyon ve diyare olmak üzere, İBS semptomları üzerinde olumlu etkileri olabilmekte ve hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilebilmektedir (Altobelli vd., 2017; Cozma-Petruţ vd., 2017; Haghbin vd., 2024; Patel ve Wong, 2024).

Akdeniz diyetinin İBS' li hastalar tarafından iyi tolere edildiği belirtilmektedir (Haghbin vd., 2024). Karbonhidrat, protein, lipit ve liflerin iyi dengelenmesiyle karakterize olan bu bitki bazlı diyet yaklaşımı; sebzeler, meyveler, ekmekler, tahıllar, baklagiller, kuruyemişler ve zeytinyağı dahil olmak üzere bir dizi yararlı bileşenleri kapsamaktadır. Bu diyet, aşırı FODMAP fazlasını önlemede önemli bir rol oynarken İBS semptomlarının alevlenmesini de hafifletmektedir. Ayrıca bu diyet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser riskini azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda depresyon semptomlarını da hafifletmektedir. Akdeniz diyeti düşük FODMAP diyetine zıt olsa da, mikrobiyom bileşimini ve bağırsak-beyin etkileşimini etkileyerek gastrointestinal semptomları iyileştirir ve böylece kaygıyı ve depresyonu azaltır (Haghbin vd., 2024).

Glutensiz diyet (GFD) ise; buğday, arpa ve çavdar gibi yüksek gluten içeriğine sahip yiyeceklerin ortadan kaldırılmasına odaklanmaktadır. Bu yaklaşım, çölyak dışı gluten duyarlılığı veya eş zamanlı çölyak hastalığı olan İBS hastalarına yardımcı olabilmekte ve bazı İBS hastalarında gastrointestinal semptomları hafifletebilmektedir. Ancak, glutenin İBS patogenezinde ve semptomlarındaki rolü tam olarak ortaya çıkarılmamıştır ve GFD etkinliğine ilişkin kanıtlar belirsizliğini korumaktadır (Cozma-Petruţ vd., 2017; Haghbin vd., 2024; Patel ve Wong, 2024).

İBS' li bireylerde patogenezde bağırsak florasının düzensiz bileşiminin veya metabolik aktivitesinin olduğu belirtildiğinden; bağırsak mikrobiyotasının probiyotiklerle düzenlenmesi İBS için umut verici bir tedavi yöntemi olabilmektedir. Probiyotikler bağırsak florasını iyileştirebilir, patojenik bakterilerin kolonizasyonunu sınırlayabilir ve İBS semptomlarına fayda sağlayabilir. Bu nedenle, İBS tedavisinde probiyotikler, (sağlık profesyonellerinden danışmanlık alınarak hekim/hemşire gözetiminde) belirli süre ve dozlarda etkili ve güvenilir olarak kullanılabilir (Cozma-Petruţ vd., 2017; Weaver vd., 2017; Li vd., 2020; Li vd., 2024).

İBS hastalarında farmakolojik olmayan bir müdahale olarak hafif ve orta düzeydeki fiziksel aktivitenin/egzersizin (örneğin tempolu yürüyüş gibi), bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek İBS semptomlarını hafiflettiği ve gastrointestinal semptomları azalttığı (bağırsak gazı temizliğini iyileştirdiği, şişkinliği azalttığı ve konstipasyonu giderdiği) belirtilmektedir. Ek olarak; egzersiz stresi azaltarak ve ruh halini iyileştirerek zihinsel sağlığı olumlu yönde etkiler ve bu da bağırsak-beyin ekseni aracılığıyla yaşam kalitesini ve yorgunluk durumunda iyileşmeler sağlayarak İBS semptomlarını hafifletebilir. Uzun vadeli egzersiz müdahaleleri, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini ve istikrarını koruyarak, bağışıklık fonksiyonlarını destekleyerek ve sistemik inflamasyonu azaltarak sürdürülebilir faydalar sağlar. İBS hastalarına en az 5 gün/hafta olmak olmak üzere günde en az 30 dakika tempolu yürüyüş, bisiklet veya yüzme gibi düşük düzeyden artışla orta düzeyde fiziksel aktivite yapmaları önerilebilir (Cozma-Petruţ vd., 2017; Weaver vd., 2017; Riezzo vd., 2023; Li vd., 2024). Ancak zorlayıcı fiziksel aktivite/egzerler bağırsak üzerinde bir stres faktörü etkisiyle İBS semptomlarının şiddetini arttırmaktan kaçınmak için hastaların egzersiz ve aktivite planlamaları her hastanın ihtiyaçları, tercihleri ve koşulları dikkate alınarak planlanmalıdır. Düşük ve/veya orta yoğunlukta başlayıp yoğunluğu kademeli olarak artan kişiselleştirilmiş egzersiz planları faydaları en üst düzeye çıkarabilirken, riskleri de en aza indirebilir (Riezzo vd., 2023; Li vd., 2024).

İBS patogenezinde ve yönetiminde stres, önemli bir rol oynamaktadır (Gorgili vd., 2021; Gendi ve Jahan, 2020). Hastalar, güvenlik ve doğallık algısı, geleneksel tedavilerden duyulan memnuniyetsizlik, plasebo etkisi potansiyeli, vb. gibi çeşitli nedenlerle tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımına yönelmektedir (Billings vd., 2021). Yoga ve akupunktur gibi tamamlayıcı ve alternatif yöntemlerinin de egzersize benzer etkilerinin olduğu ve hastalara önerilebileceği belirtilmektedir (Cozma-Petruţ vd., 2017; Weaver vd., 2017; Zhao vd., 2021; Amsallem vd., 2021). Ayrıca bireylere gevşeme yoluyla fiziksel, duygusal ve stresle ilgili davranışların bilinçli olarak değiştirilebildiği; gevşemenin duygusal gerginliği giderdiği, ağrıyla ilgili kas gerginliğini hafiflettiği, uykuyu iyileştirdiği ve bireysel sağlık hissini geri

kazandırdığı gibi olumlu sonuçlar nedeniyle bilişsel-davranışsal terapiler (BDT), hipnoterapi, fitoterapi ve gevşeme terapileri gibi yöntemler de önerilmektedir (Zhao vd., 2021; Scaciota vd., 2021; Billings vd., 2021; Shapiro ve Deutsch 2021; Ebrahimloee vd., 2022; Jayasinghe vd., 2023; Patel ve Wong, 2024; Tetali ve Suresh, 2024).

İBS' nin bileşenlerini anlama ve her İBS hastasının bireyselliğini tanıma çabaları, hasta bakımına yönelik kapsamlı, kişiselleştirilmiş bir yaklaşıma doğru yol açmaktadır. Hemşirelik profesyonelleri, hasta bakımının işbirlikçi sürecinde kilit oyunculardır ve hem klinik hem de araştırma alanında tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olmaktadırlar. Hemşirelerin İBS' li hastalar üzerinde en büyük, olumlu etkiyi yaratabilecekleri mekanizma eğitim ve destektir. Hemşirelerin İBS semptomlarını azaltmaya ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik hasta değerlendirme çabaları, tedavi ve bakım sürecinde farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerin kullanılmasında bireylerle etkileşim sağlanarak terapötik bir ilişki sağlamaktadır (Weaver vd., 2017).

SONUÇ

İBS dünya genelinde görülen kronik bir hastalık olmasının yanı sıra önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Semptomların görülmesi, tanı, tedavi ve bakım sürecindeki olumsuzluklarla sağlık hizmetinden sürekli yararlanmayı gerektirmektedir. Bu durum ise hem bireysel hem toplumsal hem de dünya ekonomisi açısından olumsuzlukları beraberinde getirmektedir. İBS yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmekte ve psikososyal problemlere de yol açabilirken; düşük yaşam kalitesi, stres, psikososyal faktörler ve daha birçok olumsuz yaşam tarzı İBS' nin gelişimine neden olabilmektedir.

İBS yönetiminin tek tip bir yaklaşımın ötesine geçtiği ve giderek tedaviyi bireysel hasta ihtiyaçlarına göre uyarlamaya odaklandığı aşikardır. Farmakolojik ajanlar, diyet ve egzersiz kılavuzları, probiyotikler, prebiyotikler, bilişsel-davranışsal terapiler (BDT), hipnoterapi, fitoterapi, gevşeme terapileri/teknikleri ve olumlu etkisi ve güvenirliği kanıtlanmış daha birçok tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri multidisipliner olarak uygulanabilmektedir. İBS' li bireylere uygulanan öz yönetim müdahalelerinin bireylerin yaşam tarzındaki değişikliklere uyum sağlayabilmesi, İBS ile yaşamak açısından oldukça önemlidir. Diyet düzenlemeleri, fiziksel olarak aktif olmak/egzersiz yapmak ve stres yönetimini yapabilmek beyin bağırsak etkileşimi açısından yararlı olabilir.

İBS' li birey merkeze alınarak hekim, hemşire, diyetisyen, fizyoterapist, vb. gibi alanında uzman sağlık profesyonelleri ile

multidisipliner ekip çalışmaları hastalık, tedavi ve bakım sürecinde İBS ile yaşamaya katkı sağlayacaktır. Hastalığı tetikleyen faktörler göz önünde bulundurulduğunda bireylerin holistik bir yaklaşımla bütüncül olarak değerlendirilmesi önemlidir. İBS ile yaşamak açısından; İBS' nin alt tiplerine özgü olarak gastrointetinal semptomların yanı sıra yaşam kalitesine, yorgunluk durumuna ve psikolojik semptomlar üzerine de odaklanan, hastaların bireysel özelliklerini ve tercihlerini göz önünde bulunduran, güvenilir farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilerin uygun şekilde kullanılması ve etkileşimlerinin değerlendirilmesi ve günümüz teknololojisi göz önüne alındığında dijital terapilerin etkinlikleri açısından daha kapsamlı ve kanıt düzeyi yüksek güncel araştırmaların yapılması önerilebilir.

REFERANSLAR

Altobelli, E., Del Negro, V., Angeletti, P. M., & Latella, G. (2017). Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. Nutrients, 9(9), 940. https://doi.org/10.3390/nu9090940

Amsallem, F., Sanchez, S., Armoiry, X., & Mion, F. (2021). Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2021, 4404185. https://doi.org/10.1155/2021/4404185

Billings, W., Mathur, K., Craven, H. J., Xu, H., & Shin, A. (2021). Potential Benefit With Complementary and Alternative Medicine in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 19(8), 1538–1553.e14. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.035

Black, C. J., & Ford, A. C. (2020). Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 17(8), 473–486. https://doi.org/10.1038/s41575-020-0286-8

Cozma-Petruţ, A., Loghin, F., Miere, D., & Dumitraşcu, D. L. (2017). Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients!. World journal of gastroenterology, 23(21), 3771–3783. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i21.3771

Drossman, D. A., & Hasler, W. L. (2016). Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology, 150(6), 1257–1261. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035 Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016;150(6):1257-1261. doi:10.1053/j.gastro.2016.03.035

Ebrahimloee, S., Masoumpoor, A., Nasiri, M., Babaie, M., Farahani, A. V., Yousefiasl, S., & Farahani, A. S. (2022). The effect of Benson relaxation technique on the severity of symptoms and quality of life in children with irritable bowel syndrome (IBS): a quasi-experimental study. BMC gastroenterology, 22(1), 547. https://doi.org/10.1186/s12876-022-02631-0

Gendi, R., & Jahan, N. (2020). Pharmacological and Non-pharmacological Treatments of Irritable Bowel Syndrome and Their Impact on the Quality of Life: A Literature Review. Cureus, 12(7), e9324. https://doi.org/10.7759/cureus.9324

Gorgili, K., Artemiadis, A., Bacopoulou, F., Karatzas, P., Tigani, X., Vlachakis, D., Kokka, I., Varvogli, L., Chrousos, G. P., & Darviri, C. (2021). The Effects of Pythagorean Self-Awareness Intervention on Irritable Bowel Syndrome Patients: A Non-randomized Controlled Trial. Advances in experimental medicine and biology, 1337, 345–354. https://doi.org/10.1007/978-3-030-78771-4_39

Haghbin, H., Hasan, F., Gangwani, M. K., Zakirkhodjaev, N., Lee-Smith, W., Beran, A., Kamal, F., Hart, B., & Aziz, M. (2024). Efficacy of Dietary Interventions for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Journal of Clinical Medicine, 13(24), 7531. https://doi.org/10.3390/jcm13247531

Huang, K. Y., Wang, F. Y., Lv, M., Ma, X. X., Tang, X. D., & Lv, L. (2023). Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. World journal of gastroenterology, 29(26), 4120–4135. https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i26.4120

Jamalizadeh, H., Ahmadi, B., Shariffar, F., Ansari, M., Setayesh, M., Shahesmaeili, A., & Tajadini, H. (2022). Clinical evaluation of the effect of Zataria multiflora Boiss and Trachyspermum copticum (L.) on the patients with irritable bowel syndrome. Explore (New York, N.Y.), 18(3), 342–346. https://doi.org/10.1016/j.explore.2021.12.004

Jayasinghe, M., Damianos, J. A., Prathiraja, O., Oorloff, M. D., Nagalmulla K, G. M., Nadella, A., Caldera, D., & Mohtashim, A. (2023). Irritable Bowel Syndrome: Treating the Gut and Brain/Mind at the Same Time. Cureus, 15(8), e43404. https://doi.org/10.7759/cureus.43404

Layer, P., & Andresen, V. (2024). Bewährtes und Neues in der Arzneitherapie des Reizdarmsyndroms [The proven and the new in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome]. Innere Medizin (Heidelberg, Germany), 65(9), 955–961. https://doi.org/10.1007/s00108-024-01754-8

Li, B., Liang, L., Deng, H., Guo, J., Shu, H., & Zhang, L. (2020). Efficacy and Safety of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in pharmacology, 11, 332. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00332

Li, C., Li, J., Zhou, Q., Wang, C., Hu, J., & Liu, C. (2024). Effects of Physical Exercise on the Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. Nutrients, 16(16), 2657. https://doi.org/10.3390/nu16162657

Lovell, R. M., & Ford, A. C. (2012a). Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, 10(7), 712-721.e4. https://doi.org/10.1016/J.CGH.2012.02.029

Oka, P., Parr, H., Barberio, B., Black, C. J., Savarino, E. V., & Ford, A. C. (2020). Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. The lancet. Gastroenterology & hepatology, 5(10), 908–917. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30217-X

Patel, R., & Wong, D. (2024). Current state of the non-pharmacological management of irritable bowel syndrome: an up-to-date review of the literature. Internal medicine journal, 10.1111/imj.16586. Advance online publication. https://doi.org/10.1111/imj.16586

Riezzo, G., Prospero, L., D'Attoma, B., Ignazzi, A., Bianco, A., Franco, I., Curci, R., Campanella, A., Bonfiglio, C., Osella, A. R., & Russo, F. (2023). The Impact of a Twelve-Week Moderate Aerobic Exercise Program on Gastrointestinal Symptom Profile and Psychological Well-Being of Irritable Bowel Syndrome Patients: Preliminary Data from a Southern Italy Cohort. Journal of clinical medicine, 12(16), 5359. https://doi.org/10.3390/jcm12165359

Scaciota, A. C. L., Matos, D., Rosa, M. M. B., Colovati, M. E. S., Bellotto, E. F. B. C., & Martimbianco, A. L. C. (2021). Interventions for the Treatment of Irrıtable Bowel Syndrome: A Revıew of Cochrane Systematic Reviews. Arquivos de gastroenterologia, 58(1), 120-126. https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-20

Shapiro, J. M., & Deutsch, J. K. (2021). Complementary and Alternative Medicine Therapies for Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology clinics of North America, 50(3), 671–688. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.03.009

Sperber, A. D., Bangdiwala, S. I., Drossman, D. A., Ghoshal, U. C., Simren, M., Tack, J., Whitehead, W. E., Dumitrascu, D. L., Fang, X., Fukudo, S., Kellow, J., Okeke, E., Quigley, E. M. M., Schmulson, M., Whorwell, P., Archampong, T., Adibi, P., Andresen, V., Benninga, M. A., … Palsson, O. S. (2021). Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology, 160(1), 99-114.e3. https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2020.04.014

Tang, R., Peng, X., Zhou, X., Zheng, Z., Yin, J., & Liu, H. (2022). Mechanism of the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Sini Powder and Tong Xie Yao Fang Decoction Based on Network Pharmacology. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2022, 3598856. https://doi.org/10.1155/2022/3598856

Tetali, B., & Suresh, S. (2024). Management of irritable bowel syndrome: a narrative review. Translational gastroenterology and hepatology, 9, 26. https://doi.org/10.21037/tgh-23-96

Weaver, K. R., Melkus, G. D., & Henderson, W. A. (2017). Irritable Bowel Syndrome. The American journal of nursing, 117(6), 48–55. https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000520253.57459.01

Yildiz, A., Kizil, E., & Yildiz, A. (2020). Quality of life and psychometric evaluation of patients diagnosed with irritable bowel syndrome: an observational cohort study. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina, 138(4), 282–286. https://doi.org/10.1590/1516-3180.2019.0527.R1.16042020

Zhao, J., Chen, M., Wang, X., Ye, K., Shi, S., Li, H., Wang, J., Chen, X., Ni, J., Wei, Q., Shi, Y., Hu, Y., Sun, J., Li, D., Liu, S., Li, Z., Zheng, H., & Yu, S. G. (2021). Efficacy of acupuncture in refractory irritable bowel syndrome: study protocol for a randomised controlled trial. BMJ open, 11(9), e045655. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045655

İzoflavonların Kardiyovasküler Sağlık Üzerine Etkisi: Endotel Fonksiyonları ve Lipid Profili Üzerine Bir İnceleme

Reyhan İRKİN[1]
Şevval GÜLCE[2]

1.Prof. Dr. Reyhan İrkin; İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü reyhan.irkin@idu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-6838-2215
2. Dyt. Şevval Gülce; İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
dytsevvalgulce@gmail.com ORCID No: 0009-0008-5325-8511

ÖZET

İzoflavonlar, özellikle soya ve kırmızı yonca gibi bitkilerde bulunan biyolojik olarak aktif bileşiklerdir. Bu bileşikler, özellikle soya tüketiminin oldukça yüksek olduğu Uzak Doğu ülkelerinde yüzyıllardır insanların beslenme düzeninin bir parçası olmaktadır. İzoflavonların yapısal olarak östrojene benzemesi ve östrojen reseptörlerine bağlanma eğilimi göstermeleri nedeniyle bu maddeler fitoöstrojenler olarak da adlandırılmaktadır. İzoflavonların kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkileri son yıllarda geniş bir şekilde araştırılmaktadır. Lipid metabolizması üzerindeki etkileri LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) ve total kolesterol düzeylerinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, izoflavonların trigliserid (TG) seviyelerini düşürebileceğini ve lipid peroksidasyonunu engelleyerek oksidatif stresi azaltabileceğini göstermektedir. Ek olarak izoflavonlar, nitrik oksit (NO) üretimini artırarak ve oksidatif stresi azaltarak endotel fonksiyonları iyileştirmektedir. NO, damarların genişlemesini sağlayarak kan akışını desteklemekte ve aterosklerotik süreçlerin önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca izoflavonların anti-inflamatuvar etkileri, vasküler inflamasyonu baskılayarak endotel disfonksiyonu azaltabilmektedir. İzoflavonların, antioksidan özellikleri *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir. Serbest radikalleri doğrudan etkileyerek veya antioksidan-süpürücü enzimleri aktive ederek oksidatif DNA hasarını önleyebilmektedirler. Çalışmalar diyetle alınan izoflavonların LDL oksidasyonuna karşı oluşturulan direnci artırdığını göstermektedir. Bu etkiler, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaya yardımcı olabilir. İzoflavonların hiperkolesterolemi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerine karşı koruyucu etkileri olduğu da vurgulanmaktadır. Ayrıca, ateroskleroz gibi damar hastalıklarının gelişimini engellemeye yönelik potansiyel faydalar sağlamaktadırlar. Ayrıca izoflavonların biyoyararlanımı, diyetle alınan izoflavon miktarına ve formuna bağlı olarak değişmektedir. Bu çalışma, izoflavonların lipid metabolizması, endotel fonksiyonları ve kardiyovasküler sağlık üzerindeki genel etkilerini inceleyerek, bu bileşiklerin klinik potansiyelini ve kullanımını değerlendirmektedir.

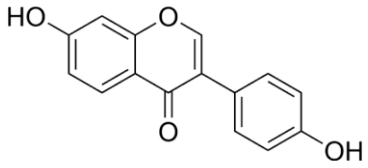
Anahtar Kelimeler: İzoflavonlar, Kardiyovasküler Hastalıklar, Endotel Fonksiyonlar, Lipid Metabolizması, Soya ve Soya Ürünleri.

GİRİŞ

Erken ölümlerin ve kronik sakatlıkların başlıca nedenleri olan kardiyovasküler hastalıklar (KVH), küresel olarak ağır bir hastalık yükünden sorumludur (Im ve Park, 2021:1407). KVH, her yıl yaklaşık 17,9 milyon kişinin ölümüne yol açarak dünya genelinde en yaygın ölüm ve sakatlık nedenidir (Lai vd., 2021:2302). KVH riski, diyet değişiklikleri de dahil olmak üzere çok yönlü yaşam tarzı değişiklikleriyle azaltılabilir (Im ve Park, 2021:1407). Diyetle alınan izoflavonun KVH risk faktörleri üzerindeki faydaları son yıllarda oldukça dikkat çekmektedir. Çalışmalar, izoflavon alımının daha düşük KVH riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İzoflavonların antioksidatif ve anti-inflamatuar özellikleri KVH riskini azaltmada önemli rol oynamaktadır (Lai vd., 2021:2302).
6000'den fazla tanımlanmış aile üyesini içeren flavonoidler, bitkilerde ve mantarlarda yaygın olarak bulunan fenolik bileşik grubudur. Antioksidan, antimikrobiyal ve anti-inflamatuar sağlık yararları ile iyi bilinmektedirler. Bu aile içinde araştırmanın odak noktası, izoflavonlar olmuştur. İzoflavonların memelilerde östrojen reseptörlerine (ER) bağlanarak psödohormonal aktivite göstermek için fitoöstrojenler gibi davrandığı ve diğer flavonoidler gibi antioksidan, antikanser, antimikrobiyal ve anti-inflamatuar aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir (Yu vd., 2016:361).

İzoflavonlar birçok sebzede, özellikle soya, beyaz ve kırmızı yonca ve fasulye gibi baklagillerde (*Fabaceae* familyası) bulunmaktadır (Zaheer ve Humayoun Akhtar, 2017:1280), (Křížová vd., 2019:1076). İnsanlarda izoflavonların en önemli besin kaynağı soya türevi ürünler, soya fasulyesi, soya unu, soya gevreği, soya içecekleri ve tempeh gibi fermente soya ürünleridir (Zaheer ve Humayoun Akhtar, 2017:1280). Miktar olarak daha küçük olsa da izoflavonlar nohut, fındık, meyve ve sebzelerde de bulunmaktadır (Bustamante-Rangel vd., 2018:391). İzoflavonun kimyasal yapısı Şekil 1'de verilmiştir.
Birkaç klinik müdahale çalışmasında, araştırmacılar soya proteini veya izoflavon tüketiminin hipertansiyon, kan lipid profili, glisemik kontrol, arteriyel sertlik ve endotel fonksiyonu gibi KVH risk faktörleriyle negatif ilişkili olduğunu göstermektedirler (Yan vd., 2017:735).
Bununla birlikte, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü azaltma, proinflamatuar sitokinleri, hücre yapışma proteinlerini ve trombosit agregasyonunu inhibe etme, nitrik oksit üretimini başlatma ve vasküler reaktiviteyi iyileştirme dahil olmak üzere izoflavonlara birden fazla kardiyoprotektif fayda atfedilmiştir. İzoflavon ve soya ürünlerinin alımının KVH insidansı ile ilişkilerini incelemek için birden fazla prospektif gözlemsel çalışma yürütülmüştür ve bazıları fakat hepsi değil, izoflavonlar ile kardiyovasküler risk faktörleri ve KVH insidansı arasında ters ilişkiler bildirilmiştir (Ma vd., 2020:1127).

Bu çalışma, izoflavonların kardiyovasküler sağlık üzerindeki rolüne dair güncel bilgileri bir araya getirerek gelecekteki araştırmalar için bir temel sunmayı amaçlamakta, bu bileşiklerin klinik potansiyelini ve kullanımını değerlendirmektedir.



Şekil 1.İzoflavon kimyasal yapısı

İZOFLAVON KAYNAKLARI VE DİYETLE ALIM

Doğal İzoflavon Kaynakları (Soya, Kırmızı Yonca Vb.)

İzoflavonlar çeşitli bitkilerde, özellikle de kök ve tohumlarda doğal olarak bulunmaktadır. Arpa, brokoli, karnabahar, acı bakla, kudzu ve soya fasulyesi gibi *Fabaceae* (*Leguminosae*) ailesinin üyelerinde yaygın olarak bulunurlar. Baklagil olmayan kırmızı yonca, keten tohumu ve şarap gibi bitkilerin de izoflavon içerdiği bilinmektedir. Soya fasulyesi ve ürünleri en zengin ve en yaygın izoflavon kaynakları arasındadır. İzoflavonlar, flavonoid bileşikler üreten fenilpropanoid yollarla fizyolojik olarak biyosentezlenir. Fenilalaninden başlarlar ve daha sonra ara ürün naringenin, soya fasulyesinde özel olarak bulunan iki enzim olan izoflavon sentaz ve dehidrataz tarafından genisteine dönüştürülmektedir. Diğer bir ara ürün olan naringenin kalkonu ise izoflavon sentaz, kalkon reduktaz ve tip iki kalkon izomeraz olmak üzere üç spesifik enzim tarafından daidzeine dönüştürülmektedir (Hsiao vd., 2020:104).

Gıdalardaki izoflavon içeriğine gelince, soya fasulyesinde bu fenolik bileşiklerin miktarının kuru ağırlıkta g başına 1,2 ila 4,2 mg arasında değiştiği, kırmızı yoncada ise miktarın kuru ağırlıkta g başına 10 ila 25 mg arasında değiştiği gözlemlenmektedir. Kırmızı yonca daha fazla miktarda izoflavon içermesine rağmen yenilebilir bir bitki değildir ve bir gıda takviyesi olarak

tüketilmektedir. Bu nedenle soya fasulyesi en iyi izoflavon kaynağı olarak düşünülebilir. Soya türevi ürünlerdeki izoflavon içeriği genellikle soya fasulyesinden daha düşüktür. Daha da önemlisi soya çeşidi, çevresel koşullar ve soya fasulyesinin işlenmesi izoflavon içeriğini önemli ölçüde etkilemektedir. İnsanlarda izoflavonların genel alımına odaklanan çeşitli çalışmalar farklı sonuçlar bildirmiştir. Genel olarak, soya ve türevi gıdaların yüksek oranda tüketildiği Asya ülkelerinde izoflavon alımının yüksek olduğu, günde 15 ila 60 mg arasında değiştiği, buna karşılık batı ülkelerinde belirgin şekilde daha düşük olduğu, günde yaklaşık 1-2 mg olduğu gözlenmiştir (Gómez-Zorita vd., 2020:3853).

İzoflavon Takviyeleri ve Bunların Güvenilirliği

Doğal bir kaynak olarak, izoflavonun kimyasal yapısı östrojene benzer, bu nedenle bazı çalışmalar izoflavonun osteoporozu önlemek için menopoz sonrası kadınlar için bir takviye olabileceğini göstermiştir (Hsiao vd., 2020:104).

Osteoporoz doğal olarak yaşlanmaya eşlik eder. Premenopozal kadınlar diğerlerine kıyasla daha yüksek risk altındadır ve izoflavonlar, özellikle aglikonlar ve metabolitleri, kimyasal yapı olarak östrojene yakındır; ayrıca kemik sağlığına faydaları olduğu ve daha iyi biyoyararlanıma sahip oldukları kanıtlanmıştır, bu durum da emilimi kolaylaştırmaktadır (Rafii, 2015:56).

İzoflavonların (46,2 mg genistein, 44,27 mg daidzein ve 14,76 mg glycitein) 105,23 mg/gün miktarındaki bir kombinasyonu 50 gün boyunca almış ve menopoz sonrası kadınlarda kemik kalsiyumunu %7,6 oranında artırarak ve kemik kalsiyum tutulumunu artırarak verilen herhangi bir soya müdahalesinin en büyük etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Pawlowski vd., 2015:695). Osteoporoz veya osteopenisi olan premenopozal kadınların tedavisinde kullanılan bir takviye olarak izoflavon (30 mg/gün) ve kalsiyum (250 mg/gün) kombinasyonu, kemik mineral yoğunluğunu (KMY), kalsiyum/fosforu önemli ölçüde artırmıştır, D vitamini ve glutatyon peroksidaz aktivitesini azaltırken, fosfor, osteokalsin, luteinize edici hormonlar ve folikül uyarıcı hormonları azaltarak KMY kaybını azaltmıştır (Zhang vd., 2019:1). Bu çalışmalar doğrultusunda izoflavonun kemik sağlığı için faydalı bir takviye olabileceği düşünülmektedir (Hsiao vd., 2020:104).

Farklı bir çalışmada irritabl bağırsak sendromu (IBS) insidansının, izoflavon ve aktif D vitaminini birleştiren takviyeler alındığında iyileştiği bildirilmiştir. Östrojen seviyelerindeki periyodik değişiklikler kadın IBS hastalarını etkilediğinden ve aktif D vitamini bağırsak düz kaslarındaki östrojen

reseptörlerinin aktivitesinde rol oynadığından, izoflavon ve D vitamini takviyelerinin IBS semptomlarını hafifletebileceği düşünülmektedir (Kim, 2021:1064).

Bu sonuçlar, günlük diyet takviyelerine ve insan kronik hastalığının önlenmesindeki potansiyel rollerine odaklanıldığında izoflavon metabolitleri hakkında yeni bir bakış açısı sağlamaktadır. Bununla birlikte, gelecekte bu uygulamanın temel teorisini güçlendirmek için insan vücudundaki izoflavon aglikonları ve metabolitleri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekecektir (Hsiao vd., 2020:104).

İZOFLAVONLARIN LİPİD METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli bir risk faktörü olmaya devam etmektedir (Liu vd., 2019:7378). Bu bağlamda yapılan çok sayıda çalışma, soya izoflavonlarının kardiyovasküler hastalık ve hiperlipidemi gibi durumlarda yararlı etkilere sahip olduğunu bildirmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, soya izoflavonlarının zayıf östrojen etkisinin estradiole benzer olduğunu ve lipit metabolizmasında rol oynadığını göstermiştir. Şekil 1'de izoflavonun kimyasal yapısı gösterilmektedir (Tan vd., 2019:2809).

İzoflavonlar, lipid metabolizması ve kilo kaybında önemli olan AKT/mTORC1 (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) yolunda önemli bir rol oynar. İzoflavonlar, yüksek yağlı bir diyetle baskılanan β-oksidasyon ve ketogenezle ilgili gen ifadesini artırdığında lipid üretimi azalır ve lipid ayrışması teşvik edilirken, mTORC1 aktivitesi AKT sinyal yoluyla inhibe edilir (Huang vd., 2016:586). Böylece lipid metabolizmasını iyileştirerek kilo kaybına ve lipid ayrışmasına yardımcı olur. İzoflavonlar ayrıca, hem normal hem de obez farelerde ağırlığı, iç organ yağını, serum leptin seviyesini ve yağ hücresi boyutunu azaltmak için yağ hücresi üretimini yöneten genlerin (SREBP-1c, ACC, FAS ve PPARγ) işlevini azaltmaktadır (Kim, 2021:1064).
Özellikle, izoflavonlar arasında genistein, leptin kaynaklı ateroskleroza karşı koruyucu bir etki göstermektedir. Genisteinin, leptin uyarılı vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını %10 oranında engellediği ve leptin kaynaklı hücre döngüsü düzenleyici protein siklin D1'in ekspresyonunu azalttığı ifade edilmiştir. Ek olarak, leptin vasküler yaralanmaları olan farelerin karotid arterinde yeni vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasına neden olsa da, genisteinin bunların çoğalmasını engellediği raporlanmıştır (Richardson vd., 2016:778) (Tsai vd., 2017:422).

Yapılan farklı çalışmalar, izoflavonların bağırsak bariyer bütünlüğünü koruyan kısa zincirli yağ asitlerini (SCFA) artırarak, kanda lipid birikimini azaltarak, kolesterol emilimini baskılayarak, hepatik LDL reseptör aktivitesini düzenleyerek ve serum tiroksin seviyelerini arttırarak lipid homeostazını düzenleyebileceğini vurgulamaktadır (Tan vd., 2019:2809) (Luo vd., 2019:1139), Shrode ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada izoflavon tüketiminin, anti-inflamatuar tekli doymamış yağ asitleri ve faydalı çoklu doymamış yağ asitlerini artırdığını, proinflamatuar gliserofosfolipidleri, sfingolipidleri, fenilalanin metabolizmasını ve araşidonik asit türevlerini azalttığını göstermişlerdir (Shrode vd., 2022:84).

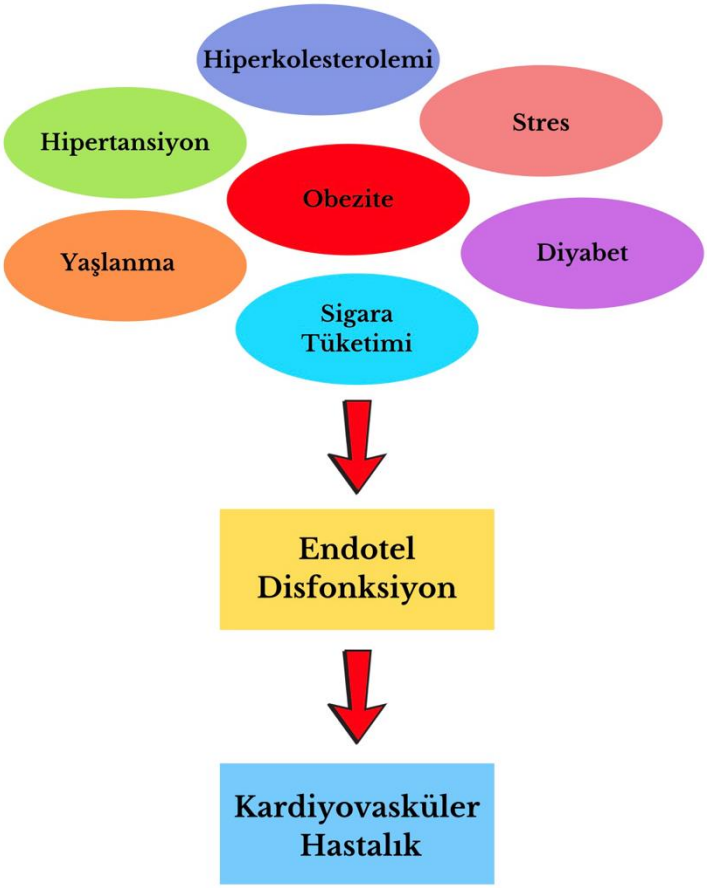
Soya izoflavonlarının aynı zamanda obeziteyi kontrol etmek ve kan lipid seviyesini düşürmek için etkili doğal aktif bileşenler olduğu da kanıtlanmıştır. Örneğin Luo ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada soya izoflavonlarının uygulanması; obez sıçanlarda bağırsak bağışıklık fonksiyonu ve geçirgenliğinde iyileşme, oksidatif hasarın hafifletilmesi, kısa zincirli yağ asitleri üreten yararlı bakteri oranında artış, kısa zincirli yağ asidi üretimi ve zararlı bakterilerde azalma olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak soya izoflavonlarının vücut ağırlığını ve kan lipid konsantrasyonlarını azalttığı bulunmuştur (Luo vd., 2019: 1139).

Liu ve ark. tarafından yapılmış bir çalışma, izoflavonların soya fasulyesi 7S proteininin kan kolesterol düşürücü aktivitesini artırabileceğini açıkça göstermiştir. Aynı zamansa izoflavonlar karaciğerdeki kolestrol birikimini baskılamıştır ve izoflavonların hepatik kolestrol birikimini %26,1 oranında önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır (Liu vd., 2019:7378).

Barańska ve ark. tarafından postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan farklı bir çalışmada kadınların izoflavon içeren soya proteini ve soya izoflavan özütü alımının serum TG'de önemli bir azalma ve HDL'de artış ile ilişkili olduğunu, ancak LDL'de önemsiz bir azalma ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (Barańska vd., 2021:2531).

Yang ve ark.tarafından postmenopozal kadınlarda yapılan bir meta-analiz, izoflavon tüketimi ile kan TG konsantrasyonlarında belirgin azalmalar ve 65 yaşın altındaki postmenopozal kadınlarda HDL kolesterol konsantrasyonlarında artış arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (Yang vd., 2023:1633).

Cavalini ve ark. tarafından hiperkolesterolemik erkekler arasında yapılan bir çalışmada, izoflavon içeren soya fasulyesi fermente gıdasının alımının toplam kolesterolü %13,8, HDL dışı kolesterolü [LDL + orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) + çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL kolesterol)] %14,7 ve LDL kolesterolü %24,2 oranında azalttığı gösterilmiştir. İzoflavon içeren soya fasulyesi, HDL kolesterolünün azalmasını engellemiştir ve özellikle izoflavonların bir metaboliti olarak üretilen ekuol, LDL kolesterolünün azalmasına yol açmıştır. İzoflavonların bu tür birleşik antioksidan ve anti-inflamatuar aktiviteleri lipit metabolizmasını iyileştirdiğini göstermektedir (Cavallini vd., 2016:52).



Şekil 2. Endotel disfonksiyon ve kardiyovasküler hastalık oluşumu için risk faktörleri

İZOFLAVONLARIN ENDOTEL FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Vasküler endotel hücreleri, kan dolaşımı ile damar duvarlarındaki düz kas hücreleri arasında tek bir hücre katmanını temsil etmektedir (Cahill ve Redmond, 2016:97). Atardamar duvarındaki endotel hücrelerdeki değişiklikler, vasküler hastalık ve aterosklerozun patogenezinde ilk hasarı başlatmaktadır. Sağlıklı endotel hücreleri vazoaktif maddeleri sentezlemekte, serbest bırakmakta ve normal vasküler sistemi düzenlemektedir. Ancak, artan endotel disfonksiyonu KVH'deki aterosklerotik patolojiye etkide bulunmaktadır. Bu ilişki Şekil 2'de gösterilmektedir. Hipertansiyon,

hiperkolesterolemi ve diyabet gibi KVH için birkaç önemli risk faktörü, arter duvarlarındaki zayıflamış endotel fonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, aterosklerozu engellemek için endotel hücre disfonksiyonunu azaltmak ve endotel sağlığını korumak önem taşımaktadır (Yamagata, 2019:201).
Birçok çalışmada, izoflavonların antioksidan enzimleri indükleyerek ve/veya oksidaz ekspresyonunu ve aktivitesini azaltarak antioksidan etkiler yoluyla endoteli koruduğu varsayılmaktadır. İzoflavonlar antioksidan aktivite ile vasküler fonksiyonu iyileştiriyor gibi görünmektedir (Li ve Zhang, 2017:2935).

Özellikle, soya izoflavonları vasküler endotel sağlığını desteklemekte ve KVH'yi önlemektedir (Cavallini vd., 2016:52). İzoflavonların antiateroskleroz etkileri, endotel hücre korumasından kaynaklanmaktadır. İzoflavonlar antioksidan ve anti-inflamatuar etkilere sahiptir ve sağlıklı bir endotelin, endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) aracılı bakımını artırmaktadır (Lecomte vd., 2017:1381). Endotel hücrelerinde eNOS sürekli olarak gelişir, ancak NO çeşitli uyarılara yanıt olarak L-argininden üretilmektedir. Yumurtalıkları alınmış sıçanlarda soya izoflavonu miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarını önlediği, eNOS'u artırarak ve oksidatif stresi azaltarak miyokardiyal enfarktüs boyutunu küçülttüğü bulunmuştur (Tang vd., 2016:5057405).
Yapılan bir çalışmada soya izoflavonları jenistein ve daidzeinin, kendiliğinden hipertansif sıçanlarda östrojenden bağımsız bir şekilde endotel fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Dahası, jenistein ve daidzein NO sentaz aktivitesini indüklemiş, Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADPH) kaynaklı O(2)(2) üretimini azaltmış ve endotel hücrelerinden PGH(2) salınımını indüklemiştir. Bu nedenle, izoflavonların etkilerine nitrik oksit sentaz, hiperoksit ve siklooksijenaz metabolitleri tarafından aracılık edilmektedir (Yamagata, 2019:201).
Farklı çalışmaların sonuçları genisteinin oks-LDL'nin indüklediği eNOS ayrışmasını azaltabileceğini göstermektedir; bu da endotel disfonksiyonuna ve arterioskleroza neden olmaktadır. Dahası, genisteinin etkileri oks-LDL'de sirtuin-1 yoluyla indüklenen insan göbek damarı endotel hücreleri (HUVEC) hasarının önlenmesiyle ilişkilidir. Benzer şekilde, genisteinin oksidatif stresi inhibe ederek oks-LDL kaynaklı endotel hasarını inhibe ettiği gösterilmiştir (Zhang vd., 2017:115).

İZOFLAVON TÜKETİMİ VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir. Endotel disfonksiyonu , inflamasyon, oksidatif stres, ateroskleroz ve birçok kardiyovasküler hastalığın başlangıcında, gelişiminde ön plandadır (Arques, 2018:8).
İzoflavonlar, kardiyovasküler sağlığın iyileştirilmesi de dahil olmak üzere önemli biyolojik aktivitelere sahip fitoöstrojen bileşikleridir. Bu aktivite, esas olarak soya fasulyesi bazlı ürünlerden gelen yüksek izoflavon diyet alımına sahip popülasyonlarda belirgin olarak görülmektedir. En önemli kardiyovasküler etkileri gösterdiği bilinen başlıca izoflavonlar genistein, daidzein, glisitin, formononetin ve biokanin A'dır (Silva, 2021:49).

Son yıllarda *in vivo* ve *in vitro* deneylerle birlikte yapılan kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar, izoflavonların yüksek tüketimi ile kardiyovasküler risk arasında ters bir ilişkinin olduğunu ileri sürmektedir (Gómez-Zorita vd., 2020:3853).
Genistein ve daidzein vasküler endotel hücre fonksiyonu üzerindeki etkileri, kendiliğinden hipertansif sıçanlardan ve Wistar Kyoto sıçanlarından izole edilen aort halkaları kullanılarak araştırılmıştır. Genistein ve daidzein vasküler endotel hücrelerinde eNOS aktivitesini arttırmış ve NADPH uyarılı oksijen reaktif türleri (ROS) üretimini engellemiştir. İnsan aort vasküler endotel hücreleri kullanılarak yürütülen çalışmalar, genisteinin PKA/CREB/eNOS/NO sinyal yoluyla NO üretimini arttırdığını ve hipertansiyonu önlemede yararlı bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Son çalışmalar, NO aracılı kardiyovasküler hastalık inhibisyonunun önemini göstermiştir ve genistein ve daidzeinin muhtemelen vasküler endotel hücrelerinde NO üretimini indükleyerek kardiyovasküler hastalıkları inhibe ettiğini ifade etmektedir (Yamagata ve Yamori, 2021:5863) (Gawrys vd., 2020:1015908).
Şimdiye kadar yayınlanan Asya ve Batı popülasyonlarında yürütülen epidemiyolojik ve klinik denemelerin birkaç meta-analizi, soya izoflavonlarının diyetle alınmasının hipertansif ve hipertansiyon öncesi kişilerde kan basıncını yeterince düşürdüğünü ve genel kardiyovasküler riski azaltabileceğini göstermektedir (Silva, 2021:49).

Ek olarak mevcut verilerin meta-analizinden, 1-12 ay boyunca soya proteini ile birlikte 65-153 mg soya izoflavonunun günlük tüketiminin hipertansif popülasyonda kan basıncını düşürdüğü sonucuna varılmıştır. Fakat bu etki, normal kan basıncına sahip popülasyonda görülmemiştir (Křížová vd., 2019:1076).
Ancak prospektif kohort çalışmalarını kapsayan iki meta-analiz, soya izoflavon tüketiminin kardiyovasküler olaylarla bağlantılı ölüm oranıyla

anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığını göstermiştir (Kim ve Je, 2017:68) (Nachvak vd., 2019:1483). Kim ve Je, yüksek flavonoid alımının erkeklerde ve kadınlarda kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölüm riskini azalttığını belirtmiştir. Fakat, flavonoid sınıfına göre alt grup analizi gerçekleştirildiğinde, bu ters ilişkilerin sadece izoflavonlar için değil tüm flavonoid kategorileri için anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır (Kim ve Je, 2017:68).

Ek olarak, Yan ve meslektaşları, toplam on prospektif kohort ve yedi vaka kontrol çalışmasıyla (508.841 katılımcı ve 17.269 kardiyovasküler hastalığa sahip katılımcı) yaptıkları meta-analizde, soya gıdalarının tüketiminin (fakat izoflavonların tüketiminin değil) toplam kardiyovasküler hastalık (koroner kalp hastalığı ve felç dahil) riskinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir (Yan vd., 2017:735). Bu durum, soya gıdalarındaki lif gibi diğer bileşenlerin bu olumsuz ilişkilerden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, Simental-Mendía ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz soya izoflavonlarının, protrombotik ve aterojenik özellikleri nedeniyle artmış kardiyovasküler riskle ilişkili düşük yoğunluklu bir lipoprotein olan lipoprotein A'nın plazma konsantrasyonları üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (Simental-Mendía vd., 2018:16).

Sonuç olarak artan soya alımı ile daha olumlu lipid profilleri, özellikle daha düşük LDL ve trigliserit, daha yüksek HDL seviyeleri arasında bir ilişki bulunan çalışmaların meta-analizine dayanarak soya tüketimi şu anda FDA (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından önerilmektedir. FDA, doymuş yağ ve kolesterolü düşük bir diyete dahil edilen 25 g/gün soya proteininin koroner kalp hastalığı riskini azaltabileceği iddiasını desteklemektedir (Richardson vd., 2016:778).

İncelenen çalışmaların sonucu, izoflavon alımının (asıl olarak soyada bulunan organik bileşikler) önemli bir kan basıncı düşürücü etki ile ilişkili olduğunu da göstermektedir. Bu ilişki yaş, cinsiyet, kilo, sigara, alkol tüketimi, fiziksel aktivite, gıdalarda bulunan sodyum ve toplam enerji alımından bağımsız olarak düşünülmektedir (Richardson vd., 2016:778).

KLİNİK ÇALIŞMALAR, BULGULAR VE GELECEK ÇALIŞMALAR İÇİN ÖNERİLER

Soya gıdaları; proteinler, çözünür diyet lifleri, doymamış yağ asitleri, demir ve izoflavonlar dahil olmak üzere temel besinlerin mükemmel bir kaynağıdır, bu bileşenlerin birkaç bağımsız işlev aracılığıyla KVH'yi önlediği bildirilmiştir. Messina ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada soya proteinlerinin oksidatif stresi azalttığı ve LDL seviyelerini düşürmek için endotel fonksiyonunu iyileştirdiğini gözlemişlerdir. Ayrıca çözünür diyet lifleri aşırı

yemeyi önleyen ve dolayısıyla kilo kaybına yardımcı olan tokluk hissini uyandırdığı belirtilmektedir (Messina, 2016:754).
Zaheer ve ark. tarafından yapılan farklı bir çalışmada, izoflavonların östrojen reseptörlerine bağlanarak düşük kan östrojen konsantrasyon seviyelerine sahip kadınlarda östrojen agonistleri olarak etki ettiği bulunmuştur. Başka bir deyişle, fitoöstrojenler olarak da adlandırılan izoflavonlar, östrojen reseptörüne seçici olarak bağlanmakta, antioksidan özellikleriyle kan damarlarını koruyarak ve kalp fonksiyonunu iyileştirerek östrojeninkine benzer etkiler gösterdiği belirtilmektedir. (Zaheer ve Humayoun, 2017:1280)
Lei ve ark. tarafından yapılan başka bir meta analiz çalışmasında, soya izoflavon takviyesinin yetişkinlerde kan basıncı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bulgular, soya izoflavon takviyesinin hem SBP'de (Sistolik Kan Basıncı) hem de DBP'de (Diyastolik Kan Basıncı) önemli bir azalmaya yol açtığını göstermiştir. Ayrıca alt grup analizleri, soya izoflavon takviyesinin uzun vadeli müdahalelere (en az 6 ay) giren ve soya izoflavonu alan bireylerde SBP ve DBP'de azalmaya yol açtığını ortaya koymuştur. Ek olarak hem sağlıklı katılımcılarda hem de metabolik sendromu veya prehipertansiyonu olan bireylerde soya izoflavonu alımından sonra hem SBP hem de DBP'de önemli bir azalma gözlenmiştir (Lei vd.,2024:32).
Yapılan farklı bir çalışmada, yüksek toplam diyet izoflavon alımı, düşük diyet izoflavon alımına kıyasla 4,3 mm Hg daha düşük SBP ile ilişkilendirilmiştir. Bu etki büyüklüğü, randomize kontrollü çalışmalarla desteklendiğinde, diyet izoflavon alımının artırılmasının, kan basıncını kontrol etmek için diyet tuzu kısıtlaması veya kilo kaybı kadar etkili hale gelebileceği bildirilmiştir (Richardson vd., 2016:778).
Sonuç olarak epidemiyolojik çalışmalarla ilişkili olarak izoflavon açısından zengin gıdaların kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli hastalıklara karşı yararlı etkileri olduğu görülmüştür. Hayvan ve hücre temelli çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir. Ancak, yapılan bazı insan çalışmaları izoflavonların bu tür sağlık yararları olduğunu tam ifade etmemektedir. Bu nedenle gelecekte daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir. (Ohishi vd., 2022:8899)

SONUÇ

İzoflavon tüketimi, lipid metabolizması, endotel hücre disfonksiyonu ve KVH arasındaki ilişki, bilimsel çalışmalarda olumlu ve olumsuz yönleriyle tartışılmaktadır. İzoflavonların lipid profili üzerinde iyileştirici etkiler gösterdiği, özellikle LDL kolesterol seviyelerini düşürerek ateroskleroz riskini azaltabileceği belirtilmektedir. Ayrıca izoflavonlar, antioksidan özellikleri sayesinde oksidatif stresi azaltarak endotel fonksiyonunu iyileştirebilir ve nitrik oksit sentezini arttırarak damar genişlemesini destekleyebilmektedir.

Ancak izoflavonların etkinliği, bireylerin metabolik özelliklerine, tüketim dozuna ve izoflavon metabolitlerinin biyoyararlanımına bağlıdır. Dahası, bazı bireylerde endotel disfonksiyonuna yönelik faydalarının yeterince belirgin olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak, izoflavonların KVH riskinin azaltılmasında potansiyel faydaları olduğu görülmekle birlikte, bu etkilerin bireyden bireye değişebileceği ve uzun vadeli etkilerinin daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyacağı açıktır. Bu nedenle, daha geniş katılımcılarla uzun vadeli ve kontrollü çalışmalar yapılması gereklidir. Ayrıca, izoflavonların optimal dozajı, kullanımı ve potansiyel yan etkileri konularında daha fazla araştırmaya da ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Arques, S. (2018). Human serum albumin in cardiovascular diseases. European Journal of Internal Medicine, 52, 8–12.

Barańska, A., Błaszczuk, A., Kanadys, W., Baczewska, B., Jędrych, M., Wawryk-Gawda, E., & Polz-Dacewicz, M. (2021). Effects of soy protein containing isoflavones and isoflavones extract on plasma lipid profile in postmenopausal women as a potential prevention factor in cardiovascular diseases: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrients, 13(8), 2531.

Bustamante-Rangel, M., Delgado-Zamarreño, M. M., Perez-Martin, L., Rodriguez-Gonzalo, E., & Dominguez-Alvarez, J. (2018). Analysis of isoflavones in foods. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 17(2), 391–411.

Cahill, P. A., & Redmond, E. M. (2016). Vascular endothelium—gatekeeper of vessel health. Atherosclerosis, 248, 97–109.

Cavallini, D. C., Manzoni, M. S., Bedani, R., Roselino, M. N., Celiberto, L. S., Vendramini, R. C., … & Rosetto, D. (2016). Probiotic soy product supplemented with isoflavones improves the lipid profile of moderately hypercholesterolemic men: A randomized controlled trial. Nutrients, 8(1), 52.

Gómez-Zorita, S., González-Arceo, M., Fernández-Quintela, A., Eseberri, I., Trepiana, J., & Portillo, M. P. (2020). Scientific evidence supporting the beneficial effects of isoflavones on human health. Nutrients, 12(12), 3853.

Gawrys, J., Gajecki, D., Szahidewicz-Krupska, E., & Doroszko, A. (2020). Intraplatelet L-arginine-nitric oxide metabolic pathway: From discovery to clinical implications in prevention and treatment of cardiovascular disorders. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 1015908.

Huang, C., Pang, D., Luo, Q., Chen, X., Gao, Q., Shi, L., … & Chen, Z. (2016). Soy isoflavones regulate lipid metabolism through an AKT/mTORC1 pathway in diet-induced obesity (DIO) male rats. Molecules, 21(5), 586.

Hsiao, Y. H., Ho, C. T., & Pan, M. H. (2020). Bioavailability and health benefits of major isoflavone aglycones and their metabolites. Journal of Functional Foods, 74, 104164.

Im, J., & Park, K. (2021). Association between soy food and dietary soy isoflavone intake and the risk of cardiovascular disease in women: A prospective cohort study in Korea. Nutrients, 13(5), 1407.

Kim, I. S. (2021). Current perspectives on the beneficial effects of soybean isoflavones and their metabolites for humans. Antioxidants, 10(7), 1064.

Kim, Y., & Je, Y. (2017). Flavonoid intake and mortality from cardiovascular disease and all causes: A meta-analysis of prospective cohort studies. Clinical Nutrition ESPEN, 20, 68–77.

Křížová, L., Dadáková, K., Kašparovská, J., & Kašparovský, T. (2019). Isoflavones. Molecules, 24(6), 1076.

Lai, X., Li, B., Fang, Y., Wang, J., Li, Y., Liu, J., … & An, S. (2021). Association of dietary isoflavone consumption with subclinical cardiovascular disease in middle-aged and elderly Chinese people. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 31(8), 2302–2310.

Lecomte, S., Demay, F., Ferrière, F., & Pakdel, F. (2017). Phytochemicals targeting estrogen receptors: Beneficial rather than adverse effects? International Journal of Molecular Sciences, 18(7), 1381.

Lei, L., Hui, S., Chen, Y., Yan, H., Yang, J., & Tong, S. (2024). Effect of soy isoflavone supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition Journal, 23(1), 32.

Li, Y., & Zhang, H. (2017). Soybean isoflavones ameliorate ischemic cardiomyopathy by activating Nrf2-mediated antioxidant responses. Food & Function, 8, 2935–2944.

Liu, Y., Yang, J., Lei, L., Wang, L., Wang, X., Ma, K. Y., … & Chen, Z. Y. (2019). Isoflavones enhance the plasma cholesterol-lowering activity of 7S protein in hypercholesterolemic hamsters. Food & Function, 10(11), 7378–7386.

Luo, Q., Cheng, D., Huang, C., Li, Y., Lao, C., Xia, Y., … & Chen, Z. (2019). Improvement of colonic immune function with soy isoflavones in high-fat diet-induced obese rats. Molecules, 24(6), 1139.

Ma, L., Liu, G., Ding, M., Zong, G., Hu, F. B., Willett, W. C., … & Sun, Q. (2020). Isoflavone intake and the risk of coronary heart disease in US men and women: Results from 3 prospective cohort studies. Circulation, 141(14), 1127–1137.

Messina, M. (2016). Soy and health update: Evaluation of the clinical and epidemiologic literature. Nutrients, 8(12), 754.

Nachvak, S. M., Moradi, S., Anjom-Shoae, J., Rahmani, J., Nasiri, M., Maleki, V., & Sadeghi, O. (2019). Soy, soy isoflavones, and protein intake in relation to mortality from all causes, cancers, and cardiovascular diseases: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 119(9), 1483–1500.e1417.

Ohishi, T., Miyoshi, N., Mori, M., Sagara, M., & Yamori, Y. (2022). Health effects of soy isoflavones and green tea catechins on cancer and cardiovascular diseases based on urinary biomarker levels. Molecules, 27(24), 8899.

Pawlowski, J. W., Martin, B. R., McCabe, G. P., McCabe, L., Jackson, G. S., Peacock, M., … Weaver, C. M. (2015). Impact of equol-producing capacity and soy-isoflavone profiles of supplements on bone calcium retention in postmenopausal women: A randomized crossover trial. The American Journal of Clinical Nutrition, 102(3), 695–703.

Richardson, S. I., Steffen, L. M., Swett, K., Smith, C., Burke, L., Zhou, X., … & Rodriguez, C. J. (2016). Dietary total isoflavone intake is associated with lower systolic blood pressure: The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. Journal of Clinical Hypertension, 18(7), 778–783.

Shrode, R. L., Cady, N., Jensen, S. N., Borcherding, N., & Mangalam, A. K. (2022). Isoflavone consumption reduces inflammation through modulation of phenylalanine and lipid metabolism. Metabolomics, 18(11), 84.

Simental-Mendía, L. E., Gotto, A. M., Atkin, S. L., Banach, M., Pirro, M., & Sahebkar, A. (2018). Effect of soy isoflavone supplementation on plasma lipoprotein(a) concentrations: A meta-analysis. Journal of Clinical Lipidology, 12(1), 16–24.

Silva, H. (2021). The vascular effects of isolated isoflavones—A focus on the determinants of blood pressure regulation. Biology, 10(1), 49.

Tan, J., Huang, C., Luo, Q., Liu, W., Cheng, D., Li, Y., … & Chen, Z. (2019). Soy isoflavones ameliorate fatty acid metabolism of visceral adipose tissue by increasing the AMPK activity in male rats with diet-induced obesity (DIO). Molecules, 24(15), 2809.

Tang, Y., Li, S., Zhang, P., Zhang, W., & Zhao, Y. (2016). Soy isoflavone protects myocardial ischemia/reperfusion injury through increasing endothelial nitric oxide

synthase and decreasing oxidative stress in ovariectomized rats. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 5057405.

Tsai, Y. C., Leu, S. Y., Peng, Y. J., Lee, Y. M., Hsu, C. H., Chou, S. C., … & Cheng, P. Y. (2017). Genistein suppresses leptin-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells and neointima formation. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 21(2), 422–431.

Yamagata, K. (2019). Soy isoflavones inhibit endothelial cell dysfunction and prevent cardiovascular disease. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 74(3), 201–209.

Yamagata, K., & Yamori, Y. (2021). Potential effects of soy isoflavones on the prevention of metabolic syndrome. Molecules, 26(19), 5863.

Yan, Z., Zhang, X., Li, C., Jiao, S., & Dong, W. (2017). Association between consumption of soy and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of observational studies. European Journal of Preventive Cardiology, 24(7), 735–747.

Yang, S., Zeng, Q., Huang, X., Liang, Z., & Hu, H. (2023). Effect of isoflavones on blood lipid alterations in postmenopausal females: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Advances in Nutrition, 14(6), 1633–1643.

Yu, J., Bi, X., Yu, B., & Chen, D. (2016). Isoflavones: Anti-inflammatory benefit and possible caveats. Nutrients, 8(6), 361.

Zaheer, K., & Humayoun Akhtar, M. (2017). An updated review of dietary isoflavones: Nutrition, processing, bioavailability and impacts on human health. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 57(7), 1280–1293.

Zhang, H., Zhao, Z., Pang, X., Wang, Y., Zhang, S., & Dong, J. (2017). MiR-34a/sirtuin-1/FOXO3a is involved in genistein protecting against ox-LDL-induced oxidative damage in HU-VECs. Toxicology Letters, 277, 115–122.

Zhang, X., Liu, Y., Xu, Q., Zhang, Y., Liu, L., Li, H., … Kong, A. (2019). The effect of soy isoflavone combined with calcium on bone mineral density in perimenopausal Chinese women: A 6-month randomised double-blind placebo-controlled study. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 1–9.

Probiyotikler ve İnsan Sağlığına Etkileri

Ceren İNCEFİDAN[1]
Serap GÖKÇE ESKİN [2]

[1] Doç. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, ORCİD: 0000-0002-8940-6116, serap.gokce@adu.edu.tr
[2] Uzm. Diyetisyen, OR: 0009-0006-0601-9564, ceren_incefidan@hotmail.com

ÖZET

Canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanan probiyotik ve prebiyotikler yeterli miktarda alındığı zaman sağlığa yararlı etki göstererek intestinal dengeye yarar sağlamaktadır. Gastrointestinal sistem hastalıklarında bir tedavi yöntemi olarak kullanılan probiyotikler irritabl bağırsak sendromu, ishal, laktoz intoleransı gibi hastalıklarda aynı zamanda obezitenin tedavi planı oluşturmaktadırlar. Probiyotik ve prebiyotiklerin tüketimi intestinal denge ve bağırsak sağlığı üzerine etkilerine dikkat çekilmektedir.

Anahtar Kelimeler – Probiyotik, Prebiyotik, Mikrobiyata, Sağlık, Beslenme.

GİRİŞ

Vücuda zararlı ve çeşitli hastalıklara neden olduğu kabul edilen bakteriler için bu kanı uzun yıllar sürmüştür. Bu kanının aksine uzun yıllar sürdürülen bilimsel çalışmalar sonucu mikroorganizmaların hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde kullanabileceği öne sürülmüştür. Bunun yanında probiyotik ve prebiyotikler ticari anlamda alınmaya başlanmıştır. Hayatımıza gün geçtikte daha çok giren probiyotik ve prebiyotikler hakkında daha fazla çalışma olması ihtiyacı da artmaktadır (Tsai ve diğerleri,, 2019).

Antibiyotik kelimesinin karşıtı olan probiyotikler Pro ile biota olmak üzere iki kısımdan oluşarak yaşam için anlamına gelmektedir. İnsan sağlığı için faydalı ve canlı bakteriler içeren yiyecekler probiyotik olarak tanımlanır. İlk defa 1908 yılında araştırmacı Elie Metchnikoff tarafından probiyotik özellikte olan mikroorganizmaların insan sağlığı için faydalı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Araştırmacı özellikle Bulgar halkının daha uzun süre yaşadıklarını saptamış ve nedenini araştırdığında kişilerin yoğun miktarda yoğurt tükettiklerini, yoğurdu incelediğinde ise canlı bakterileri keşfetmiş ve bu bakterilere Laktobasillusbulgarikus ismini vermiştir. Probiyotikler arasında en fazla kullanılan tür ise Lactobasillerdir (Gürsoy ve diğerleri, 2005).

Günümüzde kullanım alanları arasında Lactobasiller probiyotik eklenen sütlerde, çocuk mamalarında ve çeşitli preparatlarda vardır (Pereira ve diğerleri, 2003). Gastointestinal sistemin florası normal doğum sırasında annenin vajinal florasıdır. Doğumda sterilken doğum sonrası oluşmakta ve kişinin yaşamı boyunca sabit olarak kalmaktadır. Çevresel etmenlerle kişinin maruz kaldığı patojen mikroorganizmalar ve kimyasal ajanlara, besin kaynaklı antijenlere karşı sürekli koruma halindedir. Probiyotik kaynaklı mikroorganizmalar insan kaynaklı olma, toksijen olmama, safraya karşı dirençli olarak gastrointestinal sistemde kolonize olma ve antimikrobiyal kaynaklı salgı yaparak antimikrobiyal özellikle salgı yapabilme ve sağlığı faydalı yönde özelliklere sahip olmalıdırlar. Patojen mikroorganizmaların

engellenmesi veya yok edilmesi gibi etkileri olan probiyotiklerin bu özelliği birçok mekanizma ile gerçekleşmektedir. Birçok probiyotik patojen olmayan mikroorganizmalar olarak Lactobasiller, Bifidobacteriler ve Enterocoklar insanların gastointestinal sisteminde doğal yapısında bulunur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucu bazı probiyotik içerikli mikroorganizmalar olan Laktobasilushamnosus ve Lacktobasilus parakasei gibi patojenler tespit edilmiştir. Bu nedenle bu türlerin titizlik ile değerlendirilmesi gerektiği tespit edilmiştir (Azad, Sarker, Li ve Yin, 2018).
Sık olarak kullanılan birçok farklı probiyotik türü bulunmaktadır. En sık kullanılan maya suşu olan Sakkharomykes kerevisiae'dir. Temel probiyotik bakterileri Laktobasilus ve Bifidobakteridir. Bifidobakteri, Laktobasilus, Streptokokus ve Laktokokus gibi laktik asit bakterileri aracılığıyla geliştirilen bakteriler günümüzdeki probiyotik ürünler olarak kullanılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki iyi bakterileri artıran probiyotikler Klostridium ve Bakteroides gibi patojen bakterileri azaltarak intestinal sistemdeki dengeyi koruyarak yenilenmesinde etkili olmaktadır (Tsai ve diğerleri,2019).
Sağlık için yararlı etkiler göstermesi için probiyotiklerin suşuna, ürüne ve yeterli miktarda alınıp alınmadığına göre değişkenlik göstermektedir. Yapılan deneylere göre probiyotik ürünlerin 106 ila 108 CFU/g mikroorganizma barındırması gerekmektedir. İnsan ve hayvanlarda hastalıkların önlenmesinde ; Laktobasillus akidophilus, Laktobasillus kasei, Laktobasillus rhamnosus ve Laktobasillus helvetikus olarak Laktobakilli türü ve suşları üzerine araştırma yapılmıştır. Sonuç olarak bahsi geçen probiyotikler mikrobiyotada popülasyonu değiştirerek işleyişi kontrol etmektedir (Akan ve Kınık, 2015).

Probiyotiklerin Tüketici Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Probiyotiklerin tüketiminin gastrointestinal sistem mikrobiyosında pozitif yönde etkilerinin sağlık üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Böylece yapılan çalışmalar vücudun bağışıklığını yükseltmek, daha sağlıklı bir hayat sürmek ve hastalıklara karşı mücadeleyi artırmak için probiyotiklerin tüketiminin önemli olduğu araştırmalar sonucunda ortaya konarak ispatlanmıştır (Zhang ve diğerleri,2017).

Tablo 1. Yaygın Olarak Kullanılan Probiyotik Bakteriler ve Klinik Çalışmalarla Belirlenen Etkileri (Sanders ve Veld, 1999).

Suş	**Araştıma Sonucu Gözlemlenen Etkiler**
Laktobasillus johnsonii LA1	Bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve helikobakteri pilori tedavisinde yardımcı
Laktobasilus asidophilus NCFB 1748	Radyoterapi tedavisi sebepli ishal önlenmesinde, konstipasyonun düzelmesinde
Laktobasillus rhamnosus GG (ATCC 53013)	Antibiyotiğin yarattığı ishal, rotavirüs nedenli ishal, çoccuklarda egzama, bifidobakteri desteklenmesinde,
Str. thermophilus, Laktobasillus bulgarikus	Laktoz intoleransı bağlantılı belirtilerde iyileşme
Laktobasillus acsophilus La-5	Bağırsak mikrobiyotasını düzenlemede ve yolculuk ishaline karşı önlemde, bağışıklık sistemini korumada
Bifidobacterium laktis Bb-12	Rotavirüs ishalini iyileştirmede
Laktobasillus gaseri (ADH)	Fekal enzim aktivitesini azaltmada
Laktobasillus reuteri	Bağırsak mikrobiyotasını düzenlemede ve ishalinin tedavisinde
Laktobasillus rhamnosus	Bağırsak mikrobiyotasını düzenlemede ve ishalinin tedavisinde
Laktobasillus rhamnosus DR 10	Bağırsak mikrobiyotasını düzenlemede ve ishalinin tedavisinde
Bifidobacterium laktis HN019	Bağırsak mikrobiyotasını düzenlemede ve ishalinin tedavisinde
Probiyotik kombinasyon (VSL 3)	Radyoterapi tedavisi sebepli ishal önlenmesinde inflamatuar bağırsak hastalıklarında yararlı etki
Escherikhia coli NISSLE	Huzursuz bağırsak sendromu rahatsızlığında yararlı etki
Probiyotik karım VSL 3	inflamatuar bağırsak hastalıklarında yararlı etki
S. boulardii	Antibiyotik etkili ishal tedavisinde ve önlenmesinde
Laktobasillus kasei Shirota	Bağırsak düzensizliklerin iyileşmesinde, idrar kesesi kanseri riskini azaltma ve tekrarını önlemede

PREBİYOTİKLER

Bağırsaktaki bakteri veya bakterilerin fazla miktarda üremesine sebep vererek bağırsağa faydalı olarak, sindirilmeyen gıdalar prebiyotikler tanımlanmaktadır. Tespit edilen probiyotikler şimdiye kadar sindirilemeyen karbonhidratladır. Bunlar inülin, oligosakkarit ve laktulozlardır. Nişastalardan bazıları bağırsaklara geçiş esnasında sindirilmesi tam olmaz ve bağırsak bakterilerinin kullanabileceği şekilde fermente edilerek karbonhidrat kaynakları halinde ulaşırlar. Besinlerin prebiyotik özellik göstermesi için bazı etmenlere sahip olması gerekir. Prebiyotik etki için besinin bileşiminin sindirime rezistans göstermesi, sindirime dirençli olması, bağırsak mikrobiyotasındaki bakteriler tarafından hidrolize hale gelmesi, konağın sağlığını iyileştirme yönünde etkilemesi ve bakterilerin çoğalmasını sağlaması gibi etkiler göstermelidir (Crittenden, 2001).
Anne sütünde bulunan oligosakkaritlerle benzerlik gösteren bebek mamalarında bifidobakteri ve laktobacillerin çoğalmasını sağlayan galaktooligosakkarit ve fruktooligosakkarit prebiyotikleri barındırır. Çalışmaların bazıları bebek mamalarındaki galaktooligosakkarit ile fruktooligosakkarit karışımlarının bifidobakteri ve laktobasili sayısını artırdığını gösterilmiştir. Prematüre bebeklerde kullanılan oligosakkarit ve fruktooligosakkaritler bifidobakterilerin artmasına ve bağırsakların tamirinde kullanılarak dışkının yumuşak olmasını sağlamaktadır (Harman ve Knol, 2006).

PREBİYOTİK VE PROBİYOTİKLERİN MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİSİ

İmmün sistem, sindirim sistemi, beslenme ve vücuttaki metabolizma olaylarındaki etkisi nedeniyle hastalıkların zemininde rol oynayan mikrobiyota, vücuttaki birçok olaydan sorumludur. İntestinal mikrobiyotada olan negatif olaylar kanser, obezite, tansiyon dengesizliği, otoimmün hastalıklar depresyon, şizofreni gibi birçok hastalığı beraberinde getirdiği gözlemlenmiştir. Tüm bu sebeplerden dolayı mikrobiyotanın sağlıklık hale dönüştürülmesi hastalıkları kontrol etmekte tedavi rolü oynamaktadır (Wang, B. ve diğerleri,2017). Hastalıklar üzerindeki etkisinin anlaşıldığı mikrobiyotanın, tedavide tedavi edici etmenlerinin kullanılması ön plana çıkmıştır. Bu sebeple probiyotiklerin ve prebiyotiklerin güncel tedavi alternatiflerinin olabileceği öne sürülmüştür. Sıklıkla kullanılan probiyotikler arasında Laktobasilli, Enterococki, Bifidobakteri ve maya olarak yer almaktadır. Probiyotiklerin etki mekanizmaları patojen olan bakterileri sayısının artmasını engellemek ve mikrobiyal bariyeri koruyarak bütünlüğünü bozmaması sağlamaktadır (Ouwehand, A. C. ve diğerleri,2002). Prebiyotikler ise bağırsaktaki iyi bakterilerin artarak ve

işlevselliğini uyararak bağırsak sağlığını iyileştirme gibi etkiler göstererek sindirilmeyen gıda bileşenleridir. İmmün sistem, bağırsaklardaki peristaltik hareketler ve bağırsak sağlığı üzerine pozitif etkileri vardır. Mide asidi ve sindirim enzimlerine karşı direnç gösteren prebiyotikler intestinal mikrobiyota tarafından fermente olabilirler. Karbonhidrat grubu olan Fruktooligosakkaritler ve inülinler ile galaktooligosakkaritler prebiyotik olarak sınıflandırılmaktadır. Prebiyotiklerin alınması ile faydalı bakteri sayısı artarak intestinal sistemin içeriği değiştirilmektedir (Azad, Sarker, Li ve Yin, 2018).

MİKROBİYOTA İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLARDA PROBİYOTİK KULLANIMININ ETKİSİ

Bağırsak mikrobiyotası vücutta metabolik, fizyolojik ve bağışıklık sisteminine olan etkileriyle önemli görevlere sahiptir. Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik dolaylı şekilde yada doğrudan olmak üzere farklı hastalıklarla anlamlı olduğu saptanmıştır (Zhang ve diğerleri, 2015).

Tablo 2. Bazı hastalıklardaki disbiyozis örnekleri (Zhang ve diğerleri, 2015).

Hastalıklar	Mirobiyota	Örnek
Ülseratif kolit	Roseburi hominis azalma Faecalibacteri prausnitzi azalma	Fekal
Crohn hastalığı	Bakteroides azalma Bifidobakteria azalma	Fekal
Diyabet(Tip 1)	Laktobacilus azalma Bifidobacteri azalma Blautia coccoides azalma Eubacterium rektal azalma Prevotella azalma Clostridium artma Bacteroides artma Veillonella artma	Fekal
Diyabet(Tip 2)	Clostridia azalma Firmicutes azalma Betaproteobacteria artma	Fekal
AIDS	Lactobacili azalma Bifidobacteri azalma Candida albicans artma Pseudomonas aeruginosa artma	Fekal
Kolon kanseri	Prevotella azalma Ruminococcus spp. Azalma Pseudobutyrivibrio ruminis azalma Acidaminobacter artma Phascolarctobacterium artma Citrobacter farmer artma Akkermansia muciniphila artma	Fekal
Otizm	Bacteroides vulgates artma Desulfovibrio artma Firmicutes azalma Actinobacteria azalma	Fekal

İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU (İBS)

Karın ağrısının kronik olması ve düzenli ollmayan bağırsak hareketleri ile paralel bir hastalık olmakla beraber belirtileri arasında şişkinlik ve değişen bağırsak düzeni yer almaktadır. İrritabl bağırsak sendromu olan kişilerde enfeksiyonun bağırsaktaki düzensiz ilişki üzerine olan etkisi ile ilgili ilişkisi gözlemlenmiştir (Harris ve Baffy, 2017). Bağırsaklardaki Laktobacili ve

Bifidobakteri miktarını arttırıp, kötü bakteri sayısının artmaması için bir ortam hazırlayan probiyotikler intestinal düzen için ortam oluşturarak ortamın elverişli olmasını sağlar (Currò, Ianiro, Pecere, Bibbò ve Cammarota, 2017; Distrutti ve diğerleri, 2016).

DİYARE

Akut ishalin büyük bir kısmı viraldir ve sıklığı daha çok hijyen ve sanitasyonla ilgilidir. Probiyotiklerin ishal tedavisinde etkinliği birçok klinik çalışmada gözlemlenmiştir (Liu, Tran ve Rhoads, 2018). Çalışma sonuçlarına göre dışkı sıklığı ve sürenin kısaltılmasında olumlu etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir. Hepatoloji ve Beslenme Derneği akut ishal için çocuklarda ve bebeklerde L. rhamnosus GG ve S. Boulardi probiyotik kullanımının ishalin belirtilerinin süresini ve sıklığını azaltmada gözle görünür şekilde etkisi olduğu saptanmıştır (Guarino ve diğerleri, 2014).
30 yıldan daha fazla süredir akut ishali olan çocuklar için probiyotikler çalışılmaktadır. Üzerinde en çok durulan probiyotikler Lactobasillus rhamnosus GG ve Lactobasillus reuteri'dir (Liu ve diğerleri, 2018). İshal tedavisinde probiyotiklerin tedavi edici rolüyle ilgili birçok rapor bulunmaktadır. Akut diyaresi olan kişilerde Saccharomyces boulardi uygulaması olumlu sonuçlanarak takip eden 2 ay boyuncada bu şikayetlerin şiddeti azaldığı saptanmıştır. Bunun yanında çocuklarda akut ishalin süresini ve ciddiyetini azaltmada etkili olan probiyotik suşlar; Lactobacillus reuteri ATCC 55730, Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus casei DN-114 001 ve Saccharomyces cerevisiae olduğu saptamıştır (Markowiak ve Śliżewska, 2017).

LAKTOZ İNTOLERANSI

Laktozun sindirilememesi olarak tanımlanan rahatsızlık Afrika ve Asyada çoğunluk gösterip daha çok yaş ve sindirim sistemi rahatsızlıkları, anitibiyotik alımı ile de ilişkili olarak intestinal mukozanın bozulup laktaz denilen enzimin azalması sonucu oluşmaktadır (Zubillaga ve diğerleri, 2001). Sindirilmeyen laktoz, laktoz intoleransı olan hastalar için osmatik düzenin bozulması ve intestinal içerisinde sıvı ve elektrolit birikerek florada bulunan bakteriler taraından laktoz fermente edilerek hidrojen, metan ve karbondioksit meydana gelir. Safra tuzları ile parçalanan probiyotikler sonucu laktaz serbest kalır ve laktozu metabolize eder. Laktobacil bulunan ürünlerin alınması bazı bakteri enzimlerin etkinliğini azalttığı görzlemlenmiştir. Laktoz intoleransı olan kişilerin uzun süre Bifidobakteriler probiyotik bakterileri kullanması belirtileri azalttığı yada ortadan kaldırıldığı saptanmıştır (Ouwehand ve diğerleri, 1999; Zubillaga ve diğerleri, 2001).

OBEZİTE, DİABETES MELLİTUS, METABOLİK SENDROM

Obezite vücutta fazla yağ birikmesi sonucu yüksek kilo oluşturan dünya çapında ciddi bir sağlık problemi olup DSÖ göre 2014 yılında yaklaşık 1,9 milyar kişinin yüksek kilolu ve 600 milyondan yüksek kişilerin obez olduğu saptanmıştır(Seganfredo F.B ve diğerleri,2017).Yıllara göre artış prevelansı gösteren obezite gelişmiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir sağlık problemi haline gelmiştir. Obeziteyi oluşturan faktörlerde genetik ibarenin yanı sıra hareketsiz yaşam, beslenmenin yüksek kalori içeriği gibi faktörlerde etkilemektedir. Günlük alınan enerjinin artması ve depolanmasına mikrobiyatanın proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar özellikte olması obeziteyi arttıran nedenlerden olabilir (Caesar R. ve diğerleri,2010). Yağ oranının yüksek olduğu beslenmede intestinal mikrobiyotadaki düzeni değiştirmektedir. Kronik enflamatuarda obez bireylerin mikrobiyotasında Firmicutes ve Bakteroides etkilidir. İntestinal mikrobiyotanın anatomik ve fizyolojik farklılıklarından, içeriğinden, yoğunluğundan ve bireyin yaşı, cinsiyeti, yaşam tarzı, antibiyotik alımı gibi etmenlerden dolayı değişkenlik gösterir (Vajro P. ve diğerleri,2013).
Son yıllarda gelişen teknoloji ile beraber intestinal mikrobiyotaya ile Tip 2 DM ve benzeri hastalıklar, otoimmün hastalıklar için tanımlamalar bulunmaktadır. Tip 1 DM için intestinal mikrobiyotanın etkisi arasında diyabeti geciktirme veya gelişimini önleme gibi imkanlar sunduğu öne sürülmektedir (Nielsen D.S ve diğerleri,2011). Diyabette butirat önemli bir rol oynayarak hücrelerin iyileştirilmesi ve gelişmesinde, hücre apopitozunu önlemede ve karaciğerde glukoneogenezi kontrol ederek şeker dengesinde olumlu yönde etki sağlamaktadır. Kişilerin genetik etkileri, beslenme düzenleri, viral hastalık geçmişleri intestinal mikrobiyotada değişikliklere neden olmaktadır. Bu nedenle butırat üretiminde olası azalma intestinal geçirgenliği arttırır ve inflamasyon gelişimi ile T hücrelerinin işlevi bozulur. Oluşan otoimmün hasar Tip 1 DM gelişimine neden olmaktadır. Genetik ve çevresel etmenlerin etkisi olan Tip 2 DM metabolik bozukluk olarak artan obezite ile ilişkili bir hastalıktır. Obezitenin gelişmesi sonucu insülin sekresyonundaki düzensizlikler beraberindeinsülin direncini meydana getirerek sağlık tehtidi haline gelmektedir. Tip 2 diyabette intestinal mikrobiyotanın farklılaştığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda butırat üreten Klostridiales bakterilerinin sayısında azalma, Proteobakteriler, Streptokoccus mutans, Laktobacillus gasseri bakteri sayısında artış saptanmıştır. Bakteroidetes/Firmikutes ve Bakteroidetes-Prevotella/ C. coccoides-E. Rectalis bakterileri ile şeker düzeyleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır (Walsh C.J. ve diğerleri, 2014).

KANSER

Son on yılda yapılan çalışmalarda virüslerin tümörlere neden olabileceği fikri ortaya atılmıştır fakat onkovirüslerle enfekte olan kişilerde kanser gelişmeyeceği düşüncesi ayrı bir tartışma konusudur (Vyshenska D. ve diğerleri,2017). Mikrobiyota, viral enfeksiyonun karsinogenezi teşvik etme kabiliyetini arttırarak veya azaltarak dengesini etkileyebilen potansiyel kritik bir faktör olarak öngörülmektedir. Tümörlerin invazyonu ve progresyonu, inflamasyon ve antitümör immün yanıtlara bağlıdır ve kanser olgularının bir kısmında enfeksiyon ile ilişkili inflamasyon bağlantısı bulunmaktadır. Karsinogenezde inflamatuar süreci başlatanın ve inflamasyonu yönetenin mikrobiyotanın disbiyozisi ve intestinal bariyerin yıkımı sonrası hemopoetik hücrelerle direkt olarak temas etmesi olarak belirtilmiştir (Walsh C.J. ve diğerleri,2014). İnsan ömrü uzadıkça dünya çapındaki kanser görülme sıklığı da artmaktadır ve Dünya Sağlık Örgütü önümüzdeki yirmi yıl içinde kanser oluşum sıklığının %70 oranında artacağını ve bunun da küresel kanser epidemisini başlatacağını belirtmektedir (Vyshenska D. ve diğerleri,2017). Dünyadaki kanser kaynaklı kayıplarda kolorektal kanser üçüncü sırada yer almaktadır ve tek bir nedensel mikroorganizma açıkça tanımlanmamış olsa da barsak mikrobiyotasının kolorektal kanser gelişiminde açıkça rol oynamakta olduğu belirtilmektedir (Walsh C.J. ve diğerleri,2014). Sağlıklı mikrobiyotanın kolorektal kanser ile savaşta, virüslerle direkt olarak ve bakteriyel yan ürünler yoluyla etkileşerek enfeksiyonlara katkıda bulunduğu gösterilirken öte yandan özellikle mukozal yüzeylerde immün sistemi gelişimi için kritik bir kilit nokta olduğu vurgulanmaktadır (Vyshenska D. ve diğerleri,2017).

ŞİZOFRENİ, ANKSİYETE, DEPRESYON

Farklı deneysel hayvan modellerinden elde edilen epidemiyolojik ve metagenomik çalışmaların sonucunda, mental sağlık ve davranışlarda ve daha birçok hastalıkta mikrobiyota profilindeki değişimin hastalığa etkisi olduğu işaret edilmektedir. Gastrointestinal sistem en büyük immün organdır ve içeriği nöropatojenik olabilmektedir. Mikrobiyotanın santral sinir sistemi üzerine etkisi incelendiğinde potansiyel mekanizmalar; mikrobiyal profildeki değişiklikler, bakteriyel metabolitler, nöral yollar, immun uyarılma, triptofan metabolizması ve barsak hormonal cevabı olarak özetlenebilir (Dinan ve diğerleri, 2011).

Mikrobiyota ve anksiyete arasındaki ilişkinin incelendiği bir hayvan deneyinde Campylobacter jejuni'nin oral yoldan subklinik dozlarda verilmesi ile deneklerde immun yanıt olmaksızın anksiyete benzeri davranışların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada glukozla beslenen farelerde deneysel olarak yükseltilmiş hipotalamopituiter adrenal eksen yanıtı ve depresyon, yalnızca bifidobacterium infantis'in verilmesiyle

geriye döndürülebilmiştir ve antidepresan etki göstermesinden sebep bu bakteri psikobiyotik olarak adlandırılmıştır (Neufeld ve diğerleri, 2011;Clarke ve diğerleri, 2013).

SONUÇ

Probiyotik ve prebiyotiklerin gastrointestinal sistem sağlığı açısından önemli etkileri vardır. Gasrointestinal sistemdeki enfeksiyonların tedavisi için yapılan çalışmalar kullanılan probiyotik türünün, dozunun, kullanılan insan yoğunluğunun ve hastalığın seviyesi gii birçok faktörden etkilendiğini göstermektedir. Kullanılan probiyotik ve prebiyotiklerin mikrobiyota sağlığı üzerine pozitif etkilerinin organizma türüne ve suşuna göre farklı sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir.

REFERANSLAR

Akan, E. ve Kınık, Ö. (2015). Gıda üretimi ve depolanması sırasında probiyotiklerin canlılıklarını etkileyen faktörler. CBÜ Fen Bilimleri Dergisi, 11(2): 155-166.

Azad, M.A.K. , Sarker, M., Li, T. & Yin, J. (2018). Probiotic species in the modulation of gut microbiota: an overview. Biomed Research International, 1-8.

Crittenden, R., Laıtıla, A., Forssell, P., Mattö, J., Saarela, M., Sandholm, M. T. and Myllarınen, P. (2001). Adhesion of bifidobacteria to granular strach and its ımplications in probiotic technologies. Applied and Envıronmental Microbiology, 67(8): 3469-3475.

Currò, D., Ianiro, G., Pecere, S., Bibbò, S. & Cammarota, G. (2017). Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and ınflammatory bowel disorders. British Journal of Pharmacology, 174(11): 1426-1449.
Clarke G., Grenham S., Scully P., Fitzgerald P., Moloney RD., Shanahan F. (2013). The microbiome-gut–brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. Mol Psychiatry, 18(1): 666-673.

Caesar R., Fak F., Backhed F. (2010). Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modilation of inflammation and lipid metabolism. J Intern Med, 268: 320-8
De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet JB., Massart S. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc.Natl. Acad. Sci, 107(1): 1469-14696.

Dinan TG., Quigley EM. (2011). Probiotics in the treatment of depression: Science or science fiction. Aust N Z J Psychiatry, 45(1): 1023-1025.

Duncan, S.H., Belenguer, A., Holtrop, G., Johnstone, A.M., Flint, H.J., Lobley, G.E. (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in

decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. Applied and Environment Microbiology, 73(1): 1073–8.
Guarino, A., Ashkenazi, S., Gendrel, D., Lo Vecchio, A., Shamir, R. & Szajewska, H. (2014). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidencebased guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 59(1): 132-52.

Gürsoy, O., Kınık, Ö. ve Gönen, İ.(2005). Probiyotikler ve Gastrointestinal Sağlığa Etkileri. Türk Mikrobiyol Cem Dergisi. 35(1): 136-148.

Hansen A.K. (2014).Beyond genetics. Influence of dietary factors and gut microbiota on type 1 diabetes. FEBS Lett, 588(22): 4234-43.

Harris, L.A. & Baffy, N. (2017). Modulation of the gut microbiota: a focus on treatments for irritable bowel syndrome. Postgraduate Medical Journal, 129(8): 872-888.

Harman, M. & Knol, J. (2006). Quantitative real-time pcr analysis of fecal lactobacillus species in infants receiving a prebiotic infant formula. Applied and Environmental Microbiology, 72(4): 2359-2365.

Liu, Y., Tran, D. Q. & Rhoads, J. M. (2018). Probiotics in disease prevention and treatment. Journal of Clincal Pharmacology, 58 (Suppl 10): 164-S179.

Markowiak, P,. & Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. Nutrients, 9(9): 1021-1034.

Neufeld KA., Kang N., Bienenstock J., Foster JA. (2011). Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. Commun Integr Biol, 4(1): 492-494.

Nielsen D.S, Krych Ł., Buschard K,. Hansen C.H.F., Walsh C.J., Guinane C.M. (2014). Beneficial modulation of the gut microbiota. FEBS Lett, 588(22): 4120-30.

Ouwehand, A. C., Salminen, S., Isolauri, E. (2002). Probiotics: an overview of beneficial effects. Antonie van Leeuwenhoek, 82(1): 279-289.

Pereira, I. A. D., Mccartney, L.A. and Gibson, R.G. (2003). An in vitro study of the probiotic potential of a bile- salt-hydrolyzing lactobacillus fermentum strain, and determination of its cholesterol- lowering properties. American Society for Microbiology, 69 (8): 4743-4752.

Seganfredo F.B, Blume C.A, Moehlecke M, Giongo A, Casagrande D,S, Spolidoro J. V. N. (2017). Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients. Systematic Review Obes Rev, 18(8): 832-51.

Tsai, Y.L., Lin, T.L., Chang, C.J., Wu, T.R., Lai, W.F., Lu, C.C. (2019). Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. Journal of Biomedical Science, 26(3): 1-8.

Vajro P., Paolella G., Fasano A. (2013). Microbiota and gut-liver axis: Their influences on obesity and obesity related lLiver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 56(1): 461-8.

Zhang, S.L., Wang, S.N. & Miao, C.Y. (2017). Influence of microbiota on intestinal immune system in ulcerative colitis and its intervention. Frontiers in Immunology, 8(1): 1674, 1-11.

Zubillaga, M., Weill, R., Postaire, E., Goldman, C., Caro, R. and Boccio, J. (2001). Effects of probiotics and functional foods and their use in different diseases. Nutr. Res., 569-578.

Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z., Li, L. (2017). The Human Microbiota in Health and Disease. Engineering, 3(1): 71-82.

Güncel Yaklaşımlar Işığında Vital Pulpa Tedavileri

Simge GÜMÜŞ AYAZ [1]

1- Dr. Öğr. Üyesi; Batman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Bölümü, Batman/TÜRKİYE dtsimgegumus@gmail.com ORCID No: 0000-0003-1153-4545

ÖZET

Klinik prosedür çerçevesi ve uygulama yöntemlerinde yaşanan gelişmeler ışığında var olanı var olduğu haliyle koruma prensibi klinisyen uygulamalarında büyük bir öneme sahiptir ve bu önem her geçen gün artış göstermektedir. Bu uygulamaların başında dişin canlılığını koruma prosedürleri gelmektedir. Bu noktadan hareketle; derin dentin çürüğü, protetik preperasyonun aşırı yapılması, travma veya idiopatik sebeplerle meydana gelen perforasyonlarda vital pulpa tedavi prosedürleri uygulanmaktadır. Tedavisi planlanan dişe ait pulpadaki perforasyon miktarı, pulpanın enfekte olduğu tablolarda ise inflamasyonun ne kadar ilerlediği, kök apikalindeki durum, kanamanın tipi ve süresi, hastanın genel sağlık durumu ve yaşı gibi pek çok etken tedavi alternatifi ve başarısını büyük ölçüde belirlemektedir. Bu tedavi alternatifleri; direkt kuafaj, indirekt kuafaj, parsiyel amputasyon ve total amputasyon olarak sıralanabilmektedir. Vital pulpa tedavileri planlanırken; biyouyumlu, non-sitotoksik, tamir dentinin oluşumunu destekleyen, yüksek örtücülük sağlayabilen, antibakteriyel özellikte, klinik uygulama ve kullanımı pratik ve ekonomik bir materyal seçilmelidir. Sıralanan bu özelliklerin tümünü karşılayabilen ideal bir materyal bulmak mümkün değilse de; ideale en yakın, en uygun materyal seçilerek tedavi planlanmalıdır. Dikkatli, hassas, kontrollü ve hasta için minimal doku kaybı sağlayan bu teknik ve uygun materyallerle başarı oranı oldukça yüksek sonuçlar ortaya çıkacaktır. Bu kitap bölümü aracılığıyla; son zamanlarda çalışılan güncel materyallerin doğru klinik endikasyon ile birleştirilerek klinik başarıya katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vital Pulpa Tedavileri, Kalsiyum Hidroksit, MTA, Biodentin, Direkt Kuafaj.

GİRİŞ

Pulpal doku, dişin kron ve kökünde yer alan, dentinin çevrelediği, esleyen, duyu sağlayan ve koruyan, ektomezenşim menşeilli damar ve sinir ağının bulunduğu bağ dokusudur (Yu, 2007:4). Pulpanın inflamasyonu sonucu oluşan damar geçirgenliği artışı ve , pulpa dokusunun basıncında da artışa sebep olarak dokuda feed-back mekanizmasını tetikler. Feed-back mekanizmasında; inflame pulpal dokudaki interstisyel basınç artarak transkapiller basınç farkını azaltır ve böylece filtrasyona bariyer oluşturulur. Bölgesel anlamda artan interstisyel basınç, inflamasyon görülmeyen komşu dokudaki kapillere ait interstisyel sıvı absorbsiyonuna yardımcı olaarak lenf akım hızını arttırır. Bu iki mekanizmada da dokudaki basıncın artışına sebep olan sıvı, etkilenen alanın dışına yönlendirilerek doku basıncı düşürülür. Pulpa dokusunun inflamasyondan sonra uzunca bir süre kendini koruması ve

uygun koşullar sağlanınca inflamasyonun azalarak pulpa dokusunun sağlığını yenide elde etmesi bu işleyiş prensipleri ile açıklanmaktadır (Heyeraas, 1999:328). Konuyla ilgili yapılan hayvan deneylerinde, bakteriyel durum elimine edilerek dişin doğal anatomisine uygun restorasyonunda, sağlıklı dentin ve pulpal dokunun iyileşmesi için doğuştan gelen kabiliyeti olduğunu göstermektedir (Bjorndal, 2019:949). Pulpal dokuda onarımın olabilmesi için pulpa vitalitesi şarttır. Bu aşamada; vital pulpa tedavileri göze çarpmaktadır. Konvansiyonel diş tedavi yaklaşımlarının invaziv olması, gerektiğinden fazla iyileştirme refleksi ve "restorasyon döngüsü" kavramları, materyallerde yaşanan gelişmelerin ardından yerini, maksimum doku koruma odaklı minimal invaziv tedavi prensiplerine bırakmıştır. Bu gelişmeler ışığında, derin dentin çürüklerinin non-selektif (tamamen) temizlenmesinden selektif (seçici) temizlenmesine dönüştürülmüş ve pulpal dokunun perforasyon riski azaltılmıştır. Pulpal doku için modern tedavi yaklaşımları, parsiyel pulpotomi ile total pulpotomi gibi vital pulpal tedavi prensiplerinin yeniden ortaya çıkmasını ve bu alanın genişletilmesini sağlamaktadır. Vital pulpa tedavi anlayışının önceliği uzun vadede apikal periodontitisin engellenmesi de dahil, pulpa sağlığının doğal mekanizmaları destekleyerekkorunması olduğu için; bu gelişmeler oldukça kritik öneme sahiptir (Ghoddusi, 2015:15).

VİTAL PULPA TEDAVİ YÖNTEMLERİ

İNDİREKT PULPA KUAFAJI

Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Derneği; bu pulpa kuafajını, "pulpaya çok yaklaşmasına rağmen, pulpa dejenerasyonuna dair semptomların olmadığı, derin dentin çürüklü bir dişte gerçekleştirilen prosedür" şeklinde tanımlamaktadır. Bu kuafaj tipi; pulpitis semptomu göstermeyen sağlıklı pulpa ya da reversible pulpitis tanısı alan daimî dişler için endikedir (Teeth, 2016:280). Biyouyumlu bir materyalin ince dentin tabakası üzerine, sağlıklı dentine gelene kadar tek aşamalı çürük dokuyu uzaklaştıran teknikle uygulanması esasına dayanmaktadır. Tek aşamalı bu tekniğin, çürük dokunun selektif şekilde uzaklaştırılması nedeniyle daha agresif olduğu düşünülür Bu sebeple, indirekt pulpa kuafajı, çürük non-selektif şekilde temizlenmeyerek ince, çürükten etkilenen dentin tabakasını bırakılması ve restorasyonun tamamlanmasıdır. Klinikte, bu tablo sıklıkla geniş dentin çürüğünün kaldırılması ile ortaya çıkar, bu sebeple indirekt kuafaj, derin dentin çürüklerinin tedavisi şeklinde de isimlendirilir. Genel bir kavram "pulpaya yakın derin dentin tedavisi" olacaktır. Örneğin; dental travmanın ardından çürüksüz dişlerde dahil indirekt kuafaj gerekli olabilmektedir (Staehle, 1988:43).

Pulpal doku üzerinde yalnızca minimal dentin tabaka kaldığı içi, pulpa dokusunun dentin tübülleri üzerinden irreversible pulpitis olma tehlikesi söz

konusudur (Murray, 2003:36). Bu pulpitis, dokuya aktif olarak giren, orada kalan bakteriler ve geniş dentin tübülleri boyunca yayılabilen restoratif materyallerden kaynaklanan sitotoksik bileşenlerden oluşmaktadır. Pulpal dokuya komşu dentin dezenfekte edilerek tersiyer dentin oluşumunu stimüle eden biyouyumlu bir kuafaj materyali ile bakteriler uzaklaştırılmalıdır (Ricucci, 2014:1156). İndirekt kuafaj, çürüğün uzaklaştırılmasının ardından pulpanın vitalitesinin muhafaza edilmesini sağlar. Reversible pulpitis olan klinik tablolarda, pulpal dokunun iyileşmesi için gereken uygun ortam indirekt pulpa kuafajı ile sağlanmalıdır (Hargreaves, 2010:1026).
Vital pulpa prosedürlerinde öncelikli hedefin; pulpal sağlığın ve dişlerin tutulmasını desteklemek olduğu hakkında fikir birliğine varılmıştır. Küresel anlamda, bunun en sağlıklı takibi, derin dentin çürükleri ve çeşitli sebeplerden dolayı perfore pulpa tedavisinde tüm klinisyenler adına kanıta dayalı sağlıklı ve tutarlı bilgi sağlama erişimine sahip diş hekimliği birlikleri kontrolünde sağlanabilir. Bununla birlikte, derin dentin çürükleri ile ilgili ideal prosedür hakkında belirsizlik sürmektedir (Duncan, 2021:2145).

İndirekt Pulpa Kuafajının Endikasyonları

Bu kuafaj türü, pulpitis belirtisi olmayan derin dentin çürüklü dişler ile pulpal perforasyonunu engellemek amacıyla derin dentin çürüğünün alınmadığı reversible pulpitisi olan dişlerde endikasyonu vardır. Uygulanması düşünülen dişlerde; pulpa perfore olmamalıdır, klinik tablo ve radyografik kriterler vital olduğunu göstermelidir. İlgili dişin apikal radyografisinde herhangi bir patoloji olmamalıdır (Kratunova, 2018:38, Varela, 2021:59) Dişte şiddetli, spontan başlayan ve uzun süren ağrı hikayesi olmamalıdır, söz konusu diş, klinik tabloda asemptomatik olmalıdır. Yaygın bir restorasyon veya protetik kron tedavisi gerektirmemelidir (Varela, 2021:59).

İndirekt Pulpa Kuafajında Teknik

Rubber-dam izolasyonu altında çürük temizliği aşaması yapılarak kavite ve pulpal yakınlıkta mikroorganizma ve bakterilerin yoğunluğu azaltılmalıdır. Mikroorganizmaların yayılmasını engellemek amacıyla, çürük temizlenmeden önce kavitenin ya NaOCl (%1 ile %5) ya da klorheksidin diglukonat (CHX, %2) ile dezenfeksiyonu sağlanmalıdır. Çürük dentin temizliğinin ardından kavite bu ajanlara ek olarak su spreyi yardımıyla temizlenmelidir (Cao, 2016:279). NaOCl ajanı kullanımında pulpal vitaliteye verilen zarar klinik öneme sahip değildir (Awawdeh, 2018:1603). Pulpa dokusunun iyileşmesi aşamasında, ne kadar etkilenmiş dentin bırakılacağının yarattığı belirsizlik açıklığa kavuşturulamamıştır (Schwendicke , 2017:403).
Lokal anestezi sağlanmasının ardından çürük kavitesinin temizliği, su soğutması ve yüksek turlu frezler ile tamamlanır (Hargreaves, 2010:1026). Pulpal dokuya yaklaşıldığında daha hassas, kontrollü ve koruyucu çalışabilmek adına ekskavatörler kullanılabilir (Bjorndal, 2019:949).

İndirekt tek aşamada çürüğün uzaklaştırılması dentin doku üzerinde yapılır ve dentin bariyerine biyouyumlu bir materyal tatbik edilir. Bu işlemi takiben, hızlı bir şeklide kalıcı restorasyon materyali uygulanır. İşlemlerin tüm basamakları aynı seansta bitirilir. İndirekt çift aşamalı seçici çürük uzaklaştırılmasında ise ara seanslarda biyouyumlu materyal kullanılır. İki seanslar arasında kavite, geçici materyal ile restore edilir. Vakaya göre; 6 hafta ile 12 aylık süreç aralığında kaviteye tekrar giriş sağlanır. İlk aşama, kavitedeki yumuşak dentinin selektif çürük uzaklaştırılmasını ve takiben geçici restorasyon materyalinin yerleştirilmesini içerir. İkinci aşama is; etkilenmiş dentinin kaldırılması temeline dayanır. Son aşamada kalıcı restorasyon materyali yerleştirilerek işlem tamamlanır (Duncan, 2021:2145).
Çift aşamalı çürüğün uzaklaştırılmasında, asemptomatik derin dentin çürüklü dişler ya da reversible pulpitis semptomları gösteren dişlerin uygulanma endikasyonu vardır. Non-selektif çürük temizliği, varılan son fikir birliğine göre; derin dentin çürüklerinde kullanılmamaktadır. Tek veya çok aşamalı selektif çürük uzaklaştırma tekniğinin, pulpal dokuda perforasyon riskini azalttığı düşünülmektedir. Çift aşamalı tedavide çürük doku seçici olarak uzaklaştırılır. İlk aşamada hedef; karyojenik karakterdeki kavite ortamını değiştirmektir. Yumuşak yapıdaki çürük dentin uzaklaştırılır. Bu uzaklaştırma işlemi geçici restorasyon materyalinin yerleştirilebileceği kadar bir alanda gerçekleştirilir. Enfekte dentinin kavitede bırakılmasının klinik açıdan önemi, zaman içerisinde görüntüsünün durmuş çürük karakterindeki dentin görüntüsüne dönüşmesidir. Başlangıç aşamasında, aktif çürük kavitesi yumuşak, nemli ve renksiz dentin dokusu şeklinde tarif edilir. Doku ilk basamaktan sonra başlangıca göre daha sert, daha kuru ve koyu bir görüntü verir. Birkaç ay sonraki ikinci aşamada çürük uzaklaştırma işlemi, sıkı dentin dokuda gerçekleştirilir. Kavitedeki dentin özellikleri değiştiği için uygulanması daha pratik hale gelmiştir. İki seans arası, ya kalsiyumhidroksit kullanılır ya da kalsiyum silikat esaslı siman ve cam iyonomer ile restorasyon tamamlanır (Bjorndal, 2019:949). Cam iyonomer esaslı geçici restorasyonlar, reversible pulpitis semptomlarına sahip dişlerde çürük kontrolü amacıyla kullanılması eetkilidir. Pulpal vitalite tespitinin ardından geçici restorasyon çıkarılarak indirekt pulpa kuafajı prosedürü uygulanabilir. Mevcut güncel literatür araştırmaları, kavitede bırakılan çürüğü uzaklaştırmak amacıyla dişe yeniden giriş gerekliliğine dair kesin kan oluşmadığını göstermektedir (Kratunova, 2018:38).

DİREKT PULPA KUAFAJI

Bu kuafaj türü; "biyouyumlu bir materyali mekanik temizleme ya da dental travma sonucu açığa çıkan vital pulpa perforasyonuna direkt yerleştirmek" olarak tanımlanır. Tersiyer dentin oluşumunu stimüle etmek ve pulpal dokunun vitalitesini korumak amacıyla pulpa perforasyonunu örtmek" şeklinde de tanımlanabilir. Bu tedavi prosedürü, çürük temizleme, diş

preperasyonu ya da dental travma sonucunda yaşanan pulpal perforasyonlarda endikedir (Kratunova, 2018:38).
Direkt pulpa kuafajında yaşanan en büyük sıkıntı, oral bakterilere uzun süre maruz kalan nekrotik dokunun doğru tanımlanması ve uzaklaştırılmasıdır (Marchi, 2007:68). Pulpal doku bu tedavi prosedüründe canlılığını yitirmeden cevap alnırsa, klinik anlamda başarı sağlanmış demektir. Direkt kuafaj, endodontik tedaviden farklı olarak, non-invaziv, daha ekonomik ve basit uygulama tekniği içeren bir tedavi yöntemidir (Hørsted-Bindslev, 2003). Önceki literatür bilgisinde, direkt kuafaj için perforasyon alanının çapı 1 mm'den genis olmaması gerektiği düşünülmekteydi. Bununla birlikte, yapılan daha güncel çalışmalarda, kuafaj yapmak için perforasyon alanının miktarının önemli bir kriter olmadığı anlaşılmıştır. Pulpal doku, kendsini örtüleyen tüm dentin dokusu kaldırılsa bile iyileşebilme kapasitesine sahiptir (Walton; 1989:370). Derin dentin çürüğünü takiben perfore olan pulpada çürük alanı genişliği arttıkça, başarı şansı azalacaktır (Jaya, 2012:189).
Direkt pulpa kuafajında esas amaç dişin vitalitesi korumaktır. Tedavinin ardından hassasiyet, ağrı, fonksiyon kaybı veya şişlik gibi hiçbir klinik semptom izlenmemelidir. Pulpal dokuda iyileşme ve tamir dentini oluşumu gerçekleşmelidir. Radyografide kök apikalinde anormal kalsifikasyon, rezorpsiyon, radyolüsensi veya diğer patolojik değişiklikler olmamalıdır. Apikal kapanmanın tamamlamadığı dişlerde fizyolojik kök gelişimi ve apeksogenezisin devamlılığı izlenmelidir (Kratunova, 2018:38).

Direkt Pulpa Kuafajının Endikasyonları

Direkt kuafaj; sağlıklı pulpal dokusu varken çürük veya dental travmaya maruz kalan, spontan ağrı ya da inflamasyon geçmişi olmayan ve kanamanın durdurulabildiği, gerçekleşen kanamanın fizyolojik sınır ve karakterde olduğu, radyografik olarak patolojik bir bulguya rastlanmayan süt ve genç daimî dişlere uygulanabilen bir tedavi prosedürüdür (Kratunova, 2018:38, Varela, 2021:59). Bu tedavinin planlandığı dişlerde, herhangi bir şişlik hikayesi olmamalıdır. Henüz kök gelişimini tamamlamamış genç daimî dişlerde sıklıkla yapılır. Pulpal doku, vitalite testlerine sağlıklı sınırlar içerisinde yanıt vermelidir. Radyografik görüntüde apikal dokular sağlıklı izlenmelidir (Walton; 1989:370). Hastanın sistemik durumunun iyi olması, kan dolaşımını ilgilendiren genel bir sistemik kan hastalığının bulunmaması gerekmektedir (McDonald, 2010:343).

Direkt Pulpa Kuafajında Teknik

Bu kuafaj türü, restore edilebilecek bir dişte non-selektif çürük temizliği ardından yapılmalıdır. Tüm yumuşak dentin temizliğinde izolasyon, aydınlatma,büyütme, anestezi ve kavite dezenfeksiyonuna dair gereklilikler indirekt teknikle bire bir aynıdır. Çürük dentin dokusu son aşamada, el aleti ve çelik rond frez kullanılarak tamamlanır. Kavite ve perforasyon alanında %1,5-%5,25 NaOCl emdirilen pamuk pelet 5 dakika boyunca ve orta basınç

uygulayarak kanama kontrolü elde edilir. Pulpa perforasyonunun ardından kanama olmadığı durumda, bölge nekrotik pulpa açısından dikkatlice incelenmelidir (Hargreaves, 2010:1026).
Kanama kontrolünün ardından, pulpanın kapatılması ve daimî restorasyon aşamasına geçilir (Asgary, 2014:295). Her koşulda, hidrolik kalsiyum silikat özellikli bir siman direkt pulpal dokuya yerleştirilerek daha fazla bakteriyal sızıntıyı önlemek amacıyla dişin restorasyonu derhal tamamlanmalıdır (Duncan, 2019:923).
Kavite kalsiyumhidroksit siman, MTA veya kalsiyum silikat siman gibi materyaller ile doldurulmalıdır. Doğru bir el aleti ile, 3 mm kalınlığında pulpal perforasyonun olduğu bölgeye siman uygulanır. Bölgedenin fazla nemi, kuru pamuk pelet yardımıyla alınarak adeziv bağlanma için uygun dentin alanı bırakılır. Akıcı kompozit veya rezin modifiye cam ionomer siman ile rijit bir set oluşturularak simanın üstü tamamen örtülmelidir. Kaide dolgu materyali seçilirken; daimî dolgu türüne uygun olacak şekilde belirlenir. Finalde diş tedavisi kompozit rezin restorasyon ile bitirilir (Hargreaves, 2010:1026).

PARSİYEL PULPOTOMİ (CVEK AMPUTASYONU)

Pulpanın perforasyonunu takiben, kronal pulpanın parsiyel şekilde uzaklaştırılmasını ve kalan pulpal dokuya biyouyumlu bir materyal uygulanması ve kalıcı restorasyon yapılması esasına dayanır (Duncan, 2019:923). Klinikte tedavi esnasında, kron pulpasının bir bölümünü çıkarma kararı, çürük temizliği ya da travma ardında pulpal perforasyon tablolarının görsel incelemesi esasına dayanır (Fuks, 1987:100). Bununla birlikte, görsel analiz kesin tanı için yeterli olmayabilir (Bjorndal, 2019:949). Pulpa perforasyonu yaşanan genç daimî dişlerde, pulpa dokusundaki kanamanın birkaç dakika içerisinde durdurulabildiği tablolarda uygulanmalıdır [14]. Bakteri içerebilen yüzeysel inflamasyonlu pulpal dokunun uzaklaştırılmasını kolaylaştırmak amacıyla bazı ekspozlarda pulpal dokunun kısmi uzaklaştırılması tercih edilebilir (Duncan, 2019:923).
Pulpal doku 2-3 mm kadar uzaklaştırılır (Hargreaves, 2010:1026). Çıkarılan pulpal dok, direkt kuafajla parsiyel pulpotomi arasında endikasyon farkını yaratır. Parsiyel pulpotomi ile perforasyon alanındaki pulpal dokunun 2-3 mm'si uzaklaştırılır; böylece enfekte dokunun yüzeyel tabakasını çıkarılmış olur (Bjorndal, 2019:949).
Kanama kontrolü; farklı NaOCl konsantrasyonları, %2 CHX; MTAD; %30 hidrojenperoksit (Süperoksol); ferrik sülfat; epinefrin; steril su emdirilen pamuk pelet ile direkt basınç kullanımı gibi farklı teknikler ile sağlanır (Akashi, 2006:698). Bununla birlikte; günümüzde en efektif ve en güvenilen materyal yine NaOCl'dir (Hargreaves, 2010:1026). Kanama kontrolü, kısmi pulpa uzaklaştırılmasının ardından, 5-10 dakika NaOCl uygulanarak sağlanmaya çalışılır (Kang, 2017:8). NaOCl, parsiyel pulpotomi, total pulpotomi, pulpektomi endikasyonunu belirleme açısından yardımcı olmak

amacıyla reversible pulpitis ile irreversible pulpitisi ayırt etmede değerli klinik göstergedir. Bu karar, özellikle bakteri kontaminasyonu olan dokunun uzaklaştırılmasıyla semptomların gerilediği açık apeksli daimî dişler için çok önemlidir (Eghbal, 2009:4; Wang, 2017:255; Chueh, 2010:370).

Parsiyel Pulpotomi Endikasyonları

Pulpal kanamanın dakikalar içinde kontrol altına alınabildiği, çürük pulpa perforasyonmu olan, vital genç daimî dişlerde endikedir. Kron pulpasının bölgesel enfeksiyonu durumunda tercih edilerek sadece o bölgeye işlem yapılır (Teeth, 2016:280). Dens evaginatus ve dens invaginatus gibianomalilere sahip dişlerde efektif işlemlerde, parsiyel pulpotomi başvurulan bir alternatiftir (Hargreaves, 2010:1026).

Parsiyel Pulpotomide Teknik

Travmatik pulpa perforasyonunun ardından, yara uzun süre bakteri kontaminasyonu olmadığından, pulpa kuafajıyla pulpal doku kapatılabilir. Çalışmalar 24 saatlik maruziyetin ardından, pulpal dokuda kontaminasyon ve enflamasyonun 1.5 mm derinlineğe yayılabildiğini göstermiştir. Derin dentin çürüğü, enflamatuar süreçlerle pulpal yanıtı uyarır. Parsiyel pulpotomi tedavi prosedüründe 2-3 mm doku uzaklaştırılması önerilir (Bjorndal, 2019:949). Tüm yumuşak dentin temizliğinde izolasyon, aydınlatma,büyütme, anestezi ve kavite dezenfeksiyonuna dair gereklilikler direkt ve indirekt tekniklerle bire bir aynıdır. Nekrotik veya potansiyel enflame irreversible pulpal dokuyu çıkarmak için kronal pulpanın perforasyonundan yaklaşık 3 mm uzaklaştırılarak kalan pulpanın canlılığı sağlanır (Bimstein, 2026:438). Parsiyel pulpotomi ve direkt kuafaj, yalnızca tedavinin ardından kalan vital pulpal doku miktarı açısından farklılık gösteren birbirine benzer prosedürlerdir (Hargreaves, 2010:1026). MTA ile perfore pulpal doku kapatılarak kalan dentin ışıkla sertleşen rezin modifiye camiyonomerle örtülebilir. Takiben dişi mikrobiyal sınıtıdan koruyan daimî restorasyon ile işlem bitirilir (AADP, 2021; 399).

TOTAL PULPOTOMİ (TOTAL AMPÜTASYON)

Total pulpotomi, geri kalan radiküler kısmın vitalitesini korumak amacıyla vital pulpanın kronal kısmının tamamen çıkarılması şeklinde tanımlanan invaziv bir ampütasyon türüdür. Başarılı şekilde kanama kontörünün ardıdnan direkt pulpa kuafajına benzer prosedürlerle tedavi sağlanır (AAE, 2003) Kron pulpasının tamamen çıkarılması, pulpal dokunun korunması ve biyouyumlu materyalin doğrudan pulpa dokusunun kanal ağızlarına kadar uygulanmasıdır. Tedavi finalinde, kalıcı restorasyon yapılır (Duncan, 2021:2145). Total pulpotomide hedef, kalan kök pulpasının canlılığını korumaktır. Olumsuz semptomları engellemek, endodontik tedavi için kök gelişiminin tamamlanmasını sağlamak, periradiküler dokuların zarar

görmesini, kök rezorpsiyonları ve kanal kalsifikasyonunu engellemektedir (AAPD, 2021; 399).

Total Pulpotomi Endikasyonları

Perfore olan vital pulpalı, perforasyon sonrası kanaması kontrol altına alınabilen, radyografisinde patolojisi olmayan ve kök pulpası sağlıklı süt ve genç daimî diş vakalarında; perforasyon sahasındaki pulpanın patolojik değişiklillerin varlığında tercih edilen tedavi yöntemidir (Varela, 2021:59; McDonald, 2010:343). Sıklıkla, pulpal dokudaki inflamasyonun kronal pulpadan derinlere doğru ilerlediği ve perforasyon sahasının hacimli veya çok odaklı olması durumunda apikal gelişimin tamamlamadığı daimî dişler ve basit restorasyon işlemi ihtiyacı olan daimî dişlerde uygulanır (Swift, 2003:49). Bu pulpotomi çeşidi, kök gelişiminin tamamlanması amacıyla uygulanan geçici bir prosedür olarak da karşımıza çıkar (AAPD, 2021; 399).

Total Pulpotomide Teknik

Total pulpotomi tedavi prosedüründe pulpa odasındaki pulpal dokunun tamaı uzaklaştırılır (Bjorndal, 2019:949). Tüm yumuşak dentin temizliğinde izolasyon, aydınlatma,büyütme, anestezi ve kavite dezenfeksiyonuna dair gereklilikler kuafaj teknikleriyle bire bir aynıdır. Pulpa odası tamamen temizlenir, ardından nemli bir pamuk pulpa odasının içerisine yerleştirilir ve pıhtı oluşması beklenir. Sonrasında tedaviye amputasyon materyalleriyle devam edilir (Asgary, 2014:295). Bu teknik, parsiyel pulpotomiye benzerken; tek fark, uzaklaştırılan pulpal doku miktarının daha hacimlidir. Tüm kron pulpası çıkarılarak kanal ağızlarını 3 mm apikale doğru ilerlenir. Doku, ya kalsiyumhidroksit ya da MTA gibi biyouyumlu materyalle örtülür (Swift, 2003:49).

MTA ile kanal ağızları kapatılarak açıkta kalan dentin dokusu ışıkla sertleşen rezin modifiye caiyonomerle örtülebilir. Takiben diş, mikrobiyal sızıntıdan koruyacak daimî restorasyon ile işlem tamamlanır (Hargreaves, 2010:1026).

VİTAL PULPA TEDAVİLERİNDE KULLANILAN MATERYALLER

Başarıya ulaşan bir kuafaj tedavisi için, zararlı tüm etkenlerin uzaklaştırılması, enfeksiyon ihtimalinin dikkatli kontrolü ve restorasyon materyalinin biyouyumluluk kapasitesi önemli ön şartlardandır (Cao, 2016:279, Bogen, 2019:46). Yapılan hayvan deneylerinde, bakteriya yoklukta,restoratif materyaller kullanılmadan perofre olan pulpa sahasını, pulpanın mineralizasyon ile kapatabilecek rejeneratif gücü olduğunu kanıtlamıştır (Paterson, 1987:112). Bakteri varlığı pulpal dokuda iyileşmeyi belirleyen önemli bir etkendir (Kakehashi, 1965:340). Kuafajı takiben gerçekleşen kollajen sentezi gibi doku reaksiyonları içeren bağ dokusu hasarları ile benzerlik gösterir (Hargreaves, 2012:59).

Mikroorganizmalar ve toksinleri ile ve birtakım restoratif materyaller, perfore olan pulpal dokuya zarar verebileceğinden pulpal doku ve pulpal komşuluktaki dentin dokusu biyouyumlu materyalleri ile kaplanmalıdır. Seçenek olarak, bakteri girişini engellemek amacıyla vital pulpa ile oral kavite arasında yapay bariyer de oluşturmalıdır. Bununla birlikte; seçilecek olan materyal pulpa için toksik olmayıp antibakteriyel özellikte olmalıdır (Dammaschke, 2019:4289). Dentin dezenfeksiyon ve sızdırmazlığına ilaveten; kaplama materyalinde olması gereken bir diğer özellik de pulpa hücresi indüksiyonu sağlayarak sert dokuda rejenerasyon ve pulpal vitaliteyi korumaktır (Duda, 2008:1327).

Kalsiyum Hidroksit Süspansiyonları

Uzun süredir, vital pulpa tedavilerinde kalsiyum hidroksit süspansiyonlarının, evrensel standart olduğu kabul edilmektedir. Materyal pek çok avantaja sahip olsa da, vital pulpa tedavilerinde uzun dönem performansı tutarsızlık göstermektedir (Auschill, 2003:946, Barthel, 2000;524). Kalsiyum hidroksitin avantajı, fibroblast ve enzim sistemini aktive edebilen yüksek alkali özellikte olmasıdır. Asitlerin sebep olduğu düşük pH'ı nötralize ederek antibakteriyel etkinlik sağlar. Pulpal dokuya ait savunma ve tamir mekanizmalarını destekler. Dezavantajı ise; dentine olan zayıf adaptasyon, zaman içinde yapısal çözülme ve süt dişinde sebep olduğu rezorbsiyonlar sayılabilir. Histolojik boyutta ise sitotoksisite gösteren materyal pulpal apoptozu indükler (Koch, 2017: 203; Barthel, 2000;524).

Kalsiyum hidroksitin etkileri vital ve devital pulpadaki karbondioksit miktarına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Vital dokularda, karbondioksit miktarı sabit tutularak dokuya temas eden materyalin dokudan emdiği karbondioksit miktarı dengede tutulabilir. Kalsiyum hidroksitle temastaki vital dokuda yüzeysel nekroz tabakası oluşması pulpal dokunun steril, yüzeysel ve yavaş ölümüdür. Pulpada gerçekleşen koagülasyon mevcuttur. Bu nekrotik tabaka ile sağlıklı pulpal dokunun, fibroblastlar ve mezenkim hücrelerinda odontoblast dönüşümünü uyarır. Kalsiyum hidroksit dentin dokuda, iyonlarına ayrışarak ortamın asiditesini nötralize ederek antimikrobiyal etki yaratır. Bu bazik ortamda, fosfataz ile inorganik fosfat salınımı aktifleştirilerek kalsiyumfosfat çökelmesi oluşur. Pulpanın perfore olduğu bölgede dentin köprüsü oluşumu indüklenir (Kawakami, 1987:220).

Klinik çalışmalar, insanlarda kalsiyum hidroksit kullanılarak yapılan direkt kuafajlarda başarı oranları farklılık gösterir (Auschill, 2003:946, Barthel, 2000;524). Direkt kuafaj yapılan 248 dişin vitalite devamlılığını inceleyen bir araştırmada, ortalama %76.3'lük bir vital pulpa devamlılığı rapor edilmiştir (Dammaschke, 2010:559). 2 mm’den küçük pulpal perforasyonların incelendiği bir diğer çalışmada; direkt kuafajlı 1075 diş takip edilmiştir (Neelakantan, 2012:40). Bir yıllık takip sonunda %80 oranda pulpa dokuları canlılığını sürdümüştür. Sonraki senelerde ise bu oranlar düşüş gösterdi (Willershausen, 2011:165). Bu başarısızlık artışı; tünel

defektli dentin köprülerine bağlanmıştır. Bu sebeple, vital tedavilerde tercih edilen ilk materyallerden biri haline gelememiştir (Mente, 2010:806; Hargreaves, 2012:59).

Sertleşen Kalsiyum Hidroksit Simanlar

Bu materyaller, direkt kuafaj tedavisi için, kalsiyum hidroksit süspansiyonlarından daha az uygunluk gösterir. Bu grup daha bazik karakterde olmakla birlikte; antimikrobiyal etkisi daha zayıf ve daha yüksek orandanpulpal inflamasyon oluşturur. Bu gruptaki simanlar uzun vadede dayanıksızlık ile karakterizedir ve daimî restorasyonlarda destek sağlamada başarısız kabul edilir (Cox, 1994:823). Mineralize doku uyarımı daha yavaş ve şeklen daha az üniform olduğu için dentin stimülasyon kapasitesi daha sınırlıdır. Tüm bu nedenlerden dolayı; direkt kuafaj ve pulpotomi tedavileri için önerilmez (Hargreaves, 2012:59).

Işıkla Sertleşen Astarlar ve Simanlar

Kuafaj materyali olarak kullanılabilen bu astar ve simanlar, kalsiyum hidroksit simanlarının dezavantajlarını gidermek amacıyla geliştirildi. Kompozit içermesine rağmen bu materyaller, mekanik dayanımda yetersiz olup kalsiyum hidroksit potansiyeli minimumdur. Bu grup materyaller diğer kalsiyum hidroksitlere oranla önemli ölçüde asidiktir. Bu dezavantajların yanısıra, antibakteriyel etkileri in vitro ortamda tespit edilebilir. Kompozit içeriğinden dolayı sitotoksisik olduğu düşünüldüğünden üreticinin talimatlarına göre Calcimol LC'nin pulpal hücrelere direkt teması sakıncalıdır (Poggio, 2014:145).

Bir diğer materyal olan TheraCal LC’nin endikasyonları, MTA ve diğer simanlar ile benzerlik gösterir. Siman tozunun su ile karıştırılması gereken diğer simanlardan farkı, TheraCal %45 oranında Portland simanı CEM III ve %45 oranında kompozitten oluşur. Işıkla polimerize olup klinik kullanımı önemli ölçüde kolaylaştırır (Gandolfi, 2012:571). Bununla birlikte; TheraCal’deki tüm monomerler sitotoksik olarak rapor edilmiştir (Hargreaves, 2020:235) TheraCal ile temas halinde fibroblastların turnover hızları ve hayatta kalma yüzdeleri belirgin oranda düşer (Poggio, 2015:181). Doku iyileşmesinde turnover hızında artış olması gerekli ve önemli iken; TheraCal hariç, kalsiyumsilikat materyalleri ve kalsiyumhidroksitin hücresel proliferasyonu uyardığı bildirilmiştir (Hargreaves, 2020:235). Diğer kalsiyum hidroksit içerikli, ışıkla sertleşen astarlar gibi TheraCal de pulpal kök hücrelerle temasında önemli hücre hasarına sebep olur. Kalsiyum hidroksit eklenen ışık ile sertleşen astar ve simanlar ile MTA’nın da sitotoksite özelliği mevcuttur (Poggio, 2015:181; Hargreaves, 2020:235).

Kompozit Rezinler/ Dentin Adezivler/ Rezin Modifiye CamİyonomerSimanlar

Polimerize edilen, edilmeyen ve yıllanan dentin adezivlerinden, insan ve hayvan çalışmalarında düşük performans kaynağı olan sitotoksik bileşenler salınır (Accorinte, 2005:599). Bununla birlikte, restoratif materyallerden salınan artık monomerler, pulpal bağışıklık sistemiyle etkileşime girer ve istilacı bakterilere karşı savunmayı zayıflatabilir (Hargreaves, 2012:59). Bu matertallerle direkt pulpal temasın, sitotoksik ve immün yanıttaki spesifik değişikliklerden dolayı pulpal savunmayı azalttığı kabul edilmektedir (Minamikawa, 2011:637). Dentin adeziv ve kompozitler biyouyumlu olmadığı için ve kuafajda kullanılmamalıdır (Akhlaghi, 2015:406). Fakat; hidrofilik rezin ve rezin modifiye camiyonomer simanlar, kalıcı restorasyon amacıyla ışık ile sertleşen kompozitlerle birleştirilince MTA ve diğer simanlar gibi kuafaj materyallerinin üzerine yerleştirildiğinde kusursuz sızdırmazlık sunar (Eid, 2012:1126).

MTA

Vital pulpa tedavideki çoğu güncel bilgi, tescilli ProRoot MTA'dan kaynaklanmalıdır. Bu siman, oksit bileşiklere sahip hidrolik kalsiyumsilikat tozu içerir (Camilleri, 2005:297). Dentinogenezi stimüle eden, matris oluşumu ve mineralizasyonuna katkı sağlayan pozitif özelliklere sahiptir. MTA, dentine gömülü büyüme faktörleri ve sitokinleri uyararak tamir dentini oluşumuna katkı sağlar (Okiji, 2009:464).

MTA, sitokinleri regüle ederek rejenerasyonu destekleyen proinflamatuar bir ortam oluşturur. Sitokin regülasyonu, MTA ile dentin arayüzünde kollajen fibriller üzerine apatite benzer kümeler üretir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu etkilemeyen MTA, hücre sağ kalımını destekler (Cavalcanti, 2011:18; Ciasca, 2012:486). Akademik veriler, MTA'nın tamir dentininde köprü oluşumuna uygun biyouyumlu, non-sitotoksik, antimikrobiyal bir sistem ve yüzey şekillenmesini desteklediğini belirtir. MTA, perfore olan sağlıklı ya da kısmen enflame pulpal dokuda dentin onarım ve rejenerasyonuna gereken dentin matris bileşenlerinin salınımını uyarır. Sızdırmaz bir tıkaç sağlayan bu materyal, daimî restorasyonların tabanına da tek başına uygulanabilir. Bu özellikleri ile MTA, vital pulpa proseürlerinde sıklıkla kullanılan bir materyal haline gelmiştir. MTA'nın dezavantajları ise, diş dokusunda renklenme oluşturabilmesi, geç sertlemesi ve yüksek maliyetli olmasıdır (Hargreaves, 2020:235).

Kalsiyum Silikat Simanlar

MTA'nın ardından yeni nesil kalsiyum silikat simanlar geliştirilmiştir(Darwell, 2011:407). Çalışmalar; bu simanlarının, MTA ile benzer fizikokimyasal ve biyoindüksiyon özellikleri olduğunu göstermiştir (Arruda, 2012:233). Günümüzde, uluslararası firmaların ürettiği kırktan çok

kalsiyum silikat siman formülasyonu bulunsa da; ek bileşenler güvenlik ve etkinliklerini belirlemek amacıyla klinik araştırma aşamasındadır (Hargreaves, 2020:235). Kalsiyum silikat simanların esas bileşenleri, trikalsiyum ve dikalsiyum silikattır. Bu bileşenler, hidrasyon üzerinde hızlıca güç kazanmalarının ardından transkripsiyon etkenlerinin regülasyonu ile tamir dentini oluşumunu indükler (Gandolfi, 2010:851).

Hidrasyon esnasında kalsiyum silika siman türlerinden, kalsiyum hidroksit salınımı hücresel yenilenme üzerine pozitif etkiye sahiptir (Andelin, 2003:646). Silisyum, biyoaktif materyallerden salındığı zaman yeni dentin birikimini pozitif yönde etkilemektedir. Silisyum demineralize dentinde remineralizasyon sağlayarak mineralize doku yapımını indükleyebilir (Atmeh, 2015:151).

BioAggregate materyali, osteokalsin, kollajen tip I ve osteopontin gen ekspresyonunda artış yaratarak osteoblastlarda mineralizasyonu uyarabilen trikalsiyum siman olarak tanımlanır (Yuan, 2010:1045). X-ışını kırınımı ile yapılan araştırmalar, bu materyalin MTA'ya benzer bir içerikte olduğunu gösterir. Bununla birlikte; BioAggregate radyopasite özelliğini bizmut oksit yerine tantaldan alır (Park, 2010:155). Periodontal ligamentte ve gingival fibroblastlarda hücresel farklılaşmayı uyaran bu materyal, MTA'ya nazaran daha yüksek biyouyumluluğa sahiptir (Taha, 2018:819). MTA ve BioAggregate materyallerinden eşit miktarda dentin tozu ile birleştirildiği zaman, E.Faecalis'e karşı oldukça etkili antimikrobiyal özellik göstermiştir (Zhang, 2009:221). MTA'ya oranla asidik ortamda daha güçlü stabilizasyon sağlayan BioAggregate, çok yüksek biyoaktif potansiyele sahip trikalsiyum silikat esaslı bir simandır. Biodentine esasen, içerik olarak kalsiyumkarbonat ve saf trikalsiyum silikat bileşiminden oluşmaktadır. Likit kısmı, modifiye polikarboksilat karışımı ile sıvı çözelti içerisinde kalsiyum klorür bulundurur. Toz kısmı ise, kapsül içerisindeki bir sıvı ile öğütücü içinde karıştırılır. Toz ve likiti karıştırıldığında, yaklaşık 15 dakika içinde sertleşir. 85 dakika sonra ise sertleşmesi tamamlanır (Kaup, 2015:7).

Temelde restorasyon altında kullanım için biyouyumlu bir materyal olduğu kabul edilen biodentine, sitotoksik ve genotoksik etkiler oluşturmaz. Sertleşme esnasında, dokuda alkali pH oluşturarak mikroorganizmaların büyümesini önleyen kalsiyum iyonu salar (Bhavana, 2015:44). Biodentine, pulpal hücrelerin proliferasyonu, göçü ve farklılaşmasını sağlarken; osteoblast ve periodontal ligament hücrelerinin ise proliferasyonunu uyarır. Histolojik veriler çerçevesinde, net bir doku mineralizasyonu ile pulpadaki inflamatuar reaksiyonun yok denecek kadar az olduğunu göstermiştir. Dentin arayüzünde apatit benzeri iğnemsi kristaller oluşturan Biodentine, bakteriyel sızıntıyı engelleyebilir. Biodentine kullanılan indirekt kuafajın ardından reversible pulpitis iyileşebilir. Biodentine ile yapılan direkt kuafajda başarı oranı 2 yıllık takipte %82,6 ile %86 arasındadır (Hargreaves, 2020:304).

EndoSequence kök tamir materyali, oldukça düşük sitotoksisitesi, Enterococcus Faecalis üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi ve pulpal

kaplama materyali açısıdan yüksek potansiyel taşır (Damas, 2011:372; Zoufan, 2011:657).
Bir diğer tamir materyali olan kalsiyumdan zengin karışım (CEM) siman da kuafaj tedavisi çalışmalarında olağanüstü mekanik ve biyolojik performans göstermektedir (Asgary, 2017:151; Asgary, 2018:529). Bu materyallerin standart kalsiyum hidroksitlere göre sahip oldukları avantajlar, yüksek fiziksel direnç, düşük oranda çözünme ve dentine olan güçlü bağlanma ile sızdırmazlık sağlamak iken; dezavantajları ise, çözünürlük, mekanik kararsızlık ve bakteriyel mikrosızıntıya karşı koruma eksikliğidir (Dammaschke, 2019:4289).
Yeni nesil güncel kalsiyum silikat simanlar, vital pulpa tedavileri için umut vericidir. Yapılan çalışmalar, bu materyallerin gelecek potansiyeli ve vital tedavilerde genişletilecek kullanımı desteklediği görünmektedir.

REFERANSLAR

Accorinte, M. D. L. R., Loguercio, A. D., Reis, A., Muench, A., de Araújo, V. C. (2005). Adverse effects of human pulps after direct pulp capping with the different components from a total-etch, three-step adhesive system. Dental Materials, 21(7), 599-607.

Akashi, G., Kato, J.,Hirai, Y. (2006). Pathological study of pulp treated with chemicals after Er: YAG laser preparation. *Photomedicine and Laser Therapy*, *24*(6), 698-704.

Akhlaghi, N.,Khademi, A. (2015). Outcomes of vital pulp therapy in permanent teeth with different medicaments based on review of the literature. Dental research journal, 12(5), 406.

American Academy of Pediatric Dentistry. (2021). Pulp therapy for primary and immature permanent teeth. The Reference Manual of Pediatric Dentistry. Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry, 399-407.

American Association of Endodontists (2003). Glossary of endodontic terms. American Association of Endodontists.

Andelin, W. E., Shabahang, S., Wright, K., Torabinejad, M. (2003). Identification of hard tissue after experimental pulp capping using dentin sialoprotein (DSP) as a marker. Journal of endodontics, 29(10), 646-650.

Arruda, R. A., Cunha, R. S., Miguita, K. B., Silveira, C. F., De Martin, A. S., Pinheiro, S. L., Bueno, C. E. (2012). Sealing ability of mineral trioxide aggregate (MTA) combined with distilled water, chlorhexidine, and doxycycline. Journal of oral science, 54(3), 233-239.

Asgary, S., Eghbal, M. J., Bagheban, A. A. (2017). Long-term outcomes of pulpotomy in permanent teeth with irreversible pulpitis: A multi-center randomized controlled trial. American journal of dentistry, 30(3), 151-155.

Asgary, S., Fazlyab, M., Sabbagh, S., Eghbal, M. J. (2014). Outcomes of different vital pulp therapy techniques on symptomatic permanent teeth: a case series. *Iranian endodontic journal*, *9*(4), 295.

Asgary, S., Hassanizadeh, R., Torabzadeh, H., Eghbal, M. J. (2018). Treatment outcomes of 4 vital pulp therapies in mature molars. Journal of endodontics, 44(4), 529-535.

Atmeh, A. R., Chong, E. Z., Richard, G., Boyde, A., Festy, F., & Watson, T. F. (2015). Calcium silicate cement-induced remineralisation of totally demineralised dentine in comparison with glass ionomer cement: tetracycline labelling and two-photon fluorescence microscopy. Journal of microscopy, 257(2), 151-160.

Auschill, T. M., Arweiler, N. B., Hellwig, E., Zamani-Alaei, A., Sculean, A. (2003). Success rate of direct pulp capping with calcium hydroxide. Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin= Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie= Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia, *113*(9), 946-952.

Awawdeh, L., Al-Qudah, A., Hamouri, H., Chakra, R. J. (2018). Outcomes of vital pulp therapy using mineral trioxide aggregate or biodentine: a prospective randomized clinical trial. Journal of endodontics, 44(11), 1603-1609.

Bimstein, E., Rotstein, I. (2016). Cvek pulpotomy–revisited. Dental Traumatology, 32(6), 438-442.

Barthel, C. R., Rosenkranz, B., Leuenberg, A., Roulet, J. F. (2000). Pulp capping of carious exposures: treatment outcome after 5 and 10 years: a retrospective study. *Journal of Endodontics*, *26*(9), 525-528.

Bhavana, V., Chaitanya, K. P., Gandi, P., Patil, J., Dola, B. Reddy, R. B. (2015). Evaluation of antibacterial and antifungal activity of new calcium-based cement (Biodentine) compared to MTA and glass ionomer cement. Journal of Conservative Dentistry and Endodontics, 18(1), 44-46.

Bjorndal, L., et al. (2019). Management of deep caries and the exposed pulp. Int Endod J, 2019. **52**(7): p. 949-973.

Bogen G, C.N. (2019). Vital pulp therapy, Rotstein I Ingle JI Ingle's endodontics ed 7; PMPH U.S.A Raleigh.

Camilleri, J., Montesin, F. E., Brady, K., Sweeney, R., Curtis, R. V., Ford, T. R. P. (2005). The constitution of mineral trioxide aggregate. Dental Materials, 21(4), 297-303.

Cao, Y., Bogen, G., Lim, J., Shon, W. J., Kang, M. K. (2016). Bioceramic materials and the changing concepts in vital pulp therapy. Journal of the California Dental Association, 44(5), 279-290

Cavalcanti, B. N., Rode, S. D. M., França, C. M., Marques, M. M. (2011). Pulp capping materials exert an effect on the secretion of IL-1β and IL-8 by migrating human neutrophils. Brazilian oral research, 25, 13-18.

Chueh, L. H., Chiang, C. P. (2010). Histology of Irreversible pulpitis premolars treated with mineral trioxide aggregate pulpotomy. Operative dentistry, 35(3), 370-374.

Ciasca, M., Aminoshariae, A., Jin, G., Montagnese, T., Mickel, A. (2012). A comparison of the cytotoxicity and proinflammatory cytokine production of EndoSequence root repair material and ProRoot mineral trioxide aggregate in human osteoblast cell culture using reverse-transcriptase polymerase chain reaction. Journal of endodontics, 38(4), 486-489.

Cox, C. F.,Suzuki, S. (1994). Re-evaluating pulp protection: calcium hydroxide liners vs. cohesive hybridization. The Journal of the American Dental Association, 125(7), 823-831.

Damas, B. A., Wheater, M. A., Bringas, J. S., Hoen, M. M. (2011). Cytotoxicity comparison of mineral trioxide aggregates and EndoSequence bioceramic root repair materials. Journal of endodontics, 37(3), 372-375.

Dammaschke, T., Leidinger, J.,Schäfer, E. (2010). Long-term evaluation of direct pulp capping—treatment outcomes over an average period of 6.1 years. *Clinical oral investigations*, *14*, 559-567.

Dammaschke, T., Nowicka, A., Lipski, M., Ricucci, D. (2019). Histological evaluation of hard tissue formation after direct pulp capping with a fast-setting mineral trioxide aggregate (RetroMTA) in humans. *Clinical oral investigations*, *23*, 4289-4299.

Darvell, B. W.,Wu, R. C. T. (2011). “MTA”—an hydraulic silicate cement: review update and setting reaction. Dental Materials, 27(5), 407-422.

Duda S, D.T. (2008). Maßnahmen zur Vitalerhaltung der Pulpa. Gibt es Alternativen zum Kalziumhydroxid bei der direkten Ű̈berkappung?, Quintessenz;59:1327.

Duncan, H. F., Galler, K. M., Tomson, P. L., Simon, S., El-Karim, I., Bjørndal, L. (2019). European Society of Endodontology position statement: Management of deep caries and the exposed pulp. *International Endodontic Journal*, *52*(7), 923-934.

Duncan, H. F., Tomson, P. L., Simon, S., Bjørndal, L. (2021). Endodontic position statements in deep caries management highlight need for clarification and consensus for patient benefit. International Endodontic Journal, 54(11), 2145-2149.

Eghbal, M. J., Asgary, S., Baglue, R. A., Parirokh, M., Ghoddusi, J. (2009). MTA pulpotomy of human permanent molars with irreversible pulpitis. Australian Endodontic Journal, 35(1), 4-8.

Eid, A. A., Komabayashi, T., Watanabe, E., Shiraishi, T.,Watanabe, I. (2012). Characterization of the mineral trioxide aggregate–resin modified glass ionomer cement interface in different setting conditions. Journal of endodontics, 38(8), 1126-1129.

Fuks, A. B., Chosack, A., Klein, H., Eidelman, E. (1987). Partial pulpotomy as a treatment alternative for exposed pulps in crown-fractured permanent incisors. *Dental Traumatology*, *3*(3), 100-102.

Gandolfi, M. G., Siboni, F., Prati, C. (2012). Chemical–physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. International endodontic journal, 45(6), 571-579.

Gandolfi, M. G., Van Landuyt, K., Taddei, P., Modena, E., Van Meerbeek, B., Prati, C. (2010). Environmental scanning electron microscopy connected with energy dispersive x-ray analysis and Raman techniques to study ProRoot mineral trioxide aggregate and calcium silicate cements in wet conditions and in real time. Journal of endodontics, 36(5), 851-857.

Ghoddusi, J., Forghani, M.,Parisay, I. (2014). New approaches in vital pulp therapy in permanent teeth. *Iranian endodontic journal*, *9*(1), 15.

Hargreaves, K. M., Cohen, S. (2020). Cohen's pathways of the pulp. Elsevier.

Hargreaves, K. M., Goodis, H. E.,Tay, F. R. (Eds.). (2012). *Seltzer and Bender's dental pulp*. Batavia, IL, USA: Quintessence Pub.

Heyeraas, K. J., Berggreen, E. (1999). Interstitial fluid pressure in normal and inflamed pulp. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 10(3), 328-336.

Hørsted-Bindslev P, B.G.,(2003). Vital pulp therapies, Bergenholtz G Hørsted-Bindslev P Erik-Reit C Textbook of endodontology 2003; Blackwell Munksgaard Publishing Oxford.

Jaya, A. R., Praveen, P., Anantharaj, A., Venkataraghavan, K., Prathibha Rani, S. (2012). In vivo evaluation of lesion sterilization and tissue repair in primary teeth pulp therapy using two antibiotic drug combinations. Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 37(2), 189-191.

Kakehashi, S., Stanley, H. R., Fitzgerald, R. J. (1965). The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, *20*(3), 340-349.

Kang, C. M., Sun, Y., Song, J. S., Pang, N. S., Roh, B. D., Lee, C. Y., Shin, Y. (2017). A randomized controlled trial of various MTA materials for partial pulpotomy in permanent teeth. Journal of dentistry, 60, 8-13.

Kaup, M., Schäfer, E., Dammaschke, T. (2015). An in vitro study of different material properties of Biodentine compared to ProRoot MTA. *Head & face medicine*, *11*, 1-8.

Kawakami, T., Nakamura, C., Hasegawa, H., Eda, S. (1987). Fate of 45Ca-labeled calcium hydroxide in a root canal filling paste embedded in rat subcutaneous tissues. *Journal of endodontics*, *13*(5), 220-223.

Koch, G., Poulsen, S., Espelid, I., Haubek, D. (Eds.). (2017). *Pediatric dentistry: a clinical approach*. John Wiley & Sons.

Kratunova, E., Silva, D. (2018). Pulp therapy for primary and immature permanent teeth: an overview. General dentistry, 66(6), 30-38.

Marchi, J., de Araujo, F., Fröner, A., Straffon, L., Nör, J. (2007). Indirect pulp capping in the primary dentition: a 4 year follow-up study. Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 31(2), 68-71.

McDonald, R. E., Avery, D. R., Dean, J. A. (2004). Dentistry for the child and adolescent, St. Louis, Missouri: Mosby. 8 Edition. Missouri Mosby. pp. 343-365. 2010.

Mente, J., Geletneky, B., Ohle, M., Koch, M. J., Ding, P. G. F., Wolff, D., Pfefferle, T. (2010). Mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide direct pulp capping: an analysis of the clinical treatment outcome. *Journal of Endodontics*, *36*(5), 806-813.

Minamikawa, H., Yamada, M., Deyama, Y., Suzuki, K., Kaga, M., Yawaka, Y.,Ogawa, T. (2011). Effect of N-acetylcysteine on rat dental pulp cells cultured on mineral trioxide aggregate. Journal of endodontics, 37(5), 637-641.

Murray, P. E., Smith, A. J., Windsor, L. J., Mjör, I. A. (2003). Remaining dentine thickness and human pulp responses. International endodontic journal, 36(1).

Neelakantan, P., Grotra, D., Subbarao, C. V., Garcia-Godoy, F. (2012). The shear bond strength of resin-based composite to white mineral trioxide aggregate. *The Journal of the American Dental Association*, *143*(8), e40-e45.

Okiji, T.,Yoshiba, K. (2009). Reparative dentinogenesis induced by mineral trioxide aggregate: a review from the biological and physicochemical points of view. International journal of dentistry, 2009(1), 464:280.

Park, J. W., Hong, S. H., Kim, J. H., Lee, S. J. Shin, S. J. (2010). X-Ray diffraction analysis of white ProRoot MTA and Diadent BioAggregate. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 109(1), 155-158.

Paterson, R. C., Watts, A. (1987). Further studies on the exposed germ-free dental pulp. *International Endodontic Journal*, *20*(3), 112-121.

Poggio, C., Arciola, C. R., Beltrami, R., Monaco, A., Dagna, A., Lombardini, M., Visai, L. (2014). Cytocompatibility and antibacterial properties of capping materials. The Scientific World Journal, 2014(1), 181945.

Poggio, C., Ceci, M., Dagna, A., Beltrami, R., Colombo, M., Chiesa, M. (2015). In vitro cytotoxicity evaluation of different pulp capping materials: a comparative study. Arhiv za higijenu rada i toksikologiju, 66(3), 181-187.

Ricucci, D., Loghin, S., Lin, L. M., Spångberg, L. S., Tay, F. R. (2014). Is hard tissue formation in the dental pulp after the death of the primary odontoblasts a regenerative or a reparative process?. Journal of dentistry, 42(9), 1156-1170.

Schwendicke, F. (2017). Contemporary concepts in carious tissue removal: A review. Journal of esthetic and restorative dentistry, 29(6), 403-408.

Staehle, H. J., Pioch, T. (1988). Zur alkalisierenden Wirkung von kalziumhaltigen Präparaten. *Dtsch Zahnärztl*, (1988), 43.

Swift JR, E. J., Trope, M.,Ritter, A. V. (2003). Vital pulp therapy for the mature tooth–can it work? *Endodontic topics*, *5*(1), 49-56.

Taha, N. A.,Abdelkhader, S. Z. (2018). Outcome of full pulpotomy using Biodentine in adult patients with symptoms indicative of irreversible pulpitis. International endodontic journal, 51(8), 819-828.

Teeth, P. (2016). Guideline on pulp therapy for primary and immature permanent teeth. *Pediatr. Dent*, *38*, 280-288.

Varela Montilla, M. C. (2021). The use of bioinductor materials for vital pulp therapy in immature permanent teeth: narrative review.

Wang, G., Wang, C., Qin, M. (2017). Pulp prognosis following conservative pulp treatment in teeth with complicated crown fractures—a retrospective study. Dental Traumatology, 33(4), 255-260.

Walton R, T.M., Torneck CD. (1989). Treatment of deep caries, In: Walton R, Torabinejad M, Prenciples and practice of endodontics, WB. Saunders Comp, Philadelphia, 1989:353- 370.

Willershausen, B., Willershausen, I., Ross, A., Velikonja, S., Kasaj, A.,Blettner, M. (2011). Retrospective study on direct pulp capping with calcium hydroxide. Quintessence international, 42(2).

Yu, C., Abbott, P. V. (2007). An overview of the dental pulp: its functions and responses to injury. Australian dental journal, *52*, S4-S6.

Yuan, Z., Peng, B., Jiang, H., Bian, Z.,Yan, P. (2010). Effect of bioaggregate on mineral-associated gene expression in osteoblast cells. Journal of endodontics, 36(7), 1145-1148.

Zhang, H., Pappen, F. G., Haapasalo, M. (2009). Dentin enhances the antibacterial effect of mineral trioxide aggregate and bioaggregate. Journal of Endodontics, 35(2), 221-224.

Zoufan, K., Jiang, J., Komabayashi, T., Wang, Y. H., Safavi, K. E.,Zhu, Q. (2011). Cytotoxicity evaluation of Gutta flow and endo sequence BC sealers. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 112(5), 657-661.

Sağlık Bakımı ve Mizah

Dr. Öğretim Üyesi Süreyya BULUT[1]

1- Dr.Öğretim Üyesi; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Esasları AD. sureyya.bulut@adu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-3813-8203

ÖZET

Genelde sosyal yaşantımıza neşe katmak, insanlarla ilişkilerimizi iyileştirmek, güçlendirmek, çatışmaları çözümlemek, eğitimde öğrenmeyi daha kolay hale getirebilmek konusunda mizahın önemi bilinmektedir. Mizah duygusu, bireyin yaptığı hatalar ya da yaşadığı sorunlarla ilişkili gerginliği azaltarak sorunun çözümü konusunda kişinin daha rahat düşünebilmesini sağlamaktadır. Eğitim ortamında ise öğrenenin soru sormasını kolaylaştırdığı için öğrenmeyi pekiştirmenin yanında eğitimci ile etkili iletişim kurulmasına da destek olmaktadır. Buna benzer bir şekilde yöneticilerin sevilmeyen bir işin yapılmasını sağlada işin daha eğlenceli ve kabul edilebilir bir duruma gelmesini kolaylaştırmaktadır. Gülmek, kahkaha atmak; girişimsel olmayan nonfarmakolojik bir terapi yöntem olarak Kabul edilmiş ve damarların sağlıklı işlev gösterebilmesi arasında ilişki olduğu, "hastaların gerçek bir kahkaha ile ağrı deneyimlerinin üstesinden daha iyi gelinebileceği" belirtilmiştir.
Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalar, mizah ve çoğunlukla kahkaha ile ilgili farklı kavramları ve etkileri açıklasa da sağlık alanında genellikle olumlu sonuçlara dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler – Mizah, Sağlık, Bakım, Kahkaha, Hemşirelik.

GİRİŞ

Mizah, sürekli ciddi olmak yerine, durumun komik bir yönünü farkedebilme, şakayla anlatan, espri, gülmece olarak belirtilmektedir (Aydın 2005). Arapça "müzah" kelimesinden türetilen, zamanla gülmece terimi ile yer değiştiren mizah; Osmanlıcada şaka, lâtife, eğlence kelimeleri ile kullanılmıştır. Türkçe sözlükte ise "gülmece" sözcüğü olarak kullanılmakta, gerçekte yaşanan ciddi durumun aksine komik yanlarını ortaya koyan edebiyat türü olarak tanımlanmıştır (Alan, Tiryaki Şen 2016). Başka bir deyişle, bir kimsenin durum içerisindeki komik olan bir şeyi görebilme, algılayabilme, algıladığı komik durumu diğer insanlara yazı konuşma veya bir eserle anlatabilme yeteneğidir. Platona göre mizah, "şaka kılıfı altında gerçeği söyleme"dir (Alan, Tiryaki Şen 2016). Farklı tanımlamalar yapılsa da aslında mizah kavramını tüm yönleri ile kesin tanımını yapmak zordur. Martin (2007) bu durumun ana nedeninin, mizahın bilişsel, duyuşsal, davranışsal, fiziksel ve sosyal açıdan komplike bir kavram oluşuyla alakalı olduğunu belirtmiştir (Martin 2007).

Mizah, kreatif düşünebilme, dostluk, sosyal zekâ ve zihinsel sağlık kavramlarının temelinde bir insan özelliğidir. Mizah, pozitif psikolojinin ilgi alanı olan bir kavramdır ve aynı zamanda mizah duygusuna sahip bir birey olmanın; genellikle sosyal alanda bir beceri, ruhsal olarak sağlıklı, olumsuz olaylarla başa çıkma yollarının önemli bir basamağı olarak kabul edilmektedir. Bu konu ile ilgili Herzog ve Strevey, (2008) mizah duygusuna yüksek düzeyde sahip olan bireylerin; iyimser olmak, kendilerini olduğu gibi kabullenmek olumlu kişilik özelliklerinin fazla olduğunu, olumsuz sayılabilecek kişilik özelliklerinin daha az görüldüğünü ifade etmektedir.

Psikolojik açıdan mizah sürecini oluşturan temel bileşenler incelendiğinde; sosyal bağlam, bilişsel-algısal süreç, duygusal tepki, sesli şekilde ya da davranışsal olarak ifade edilmesi; kültürel durum ve bireysel tercih gibi kavramlarla ilişkilendirilmektedir. Mizahın farklı kavramlardan oluşan yapısı ile geniş bir çerçevede incelenmesini gerektirmektedir. Sadece yetişkinlerin yaşantısında değil, çocukların gelişim dönemleri ve analitik düşünebilmenin de temel göstergesi olarak düşünülmektedir (Ulus ve ark.2019). Mizahın ortaya konulabilmesi veya yapılan mizah olgusunun birey tarafından anlaşılarak uygun tepkinin verilebilmesi zeka, bilgi ve bilişsel düzeyin işleyişini de yansıtmaktadır.

Genelde sosyal yaşantımıza neşe katmak, insanlarla ilişkilerimizi iyileştirmek, güçlendirmek, çatışmaları çözümlemek, eğitimde öğrenmeyi daha kolay hale getirebilmek konusunda mizahın önemi iyi bilinirken ve kullanılırken bunun aksine, yönetim alanında mizahın kullanılması aynı oranda kabul edilmemektedir. Günümüz iş yaşamında ortaya çıkan yarış ve bireyler arasında farklılıklar olması yönetici konumunda bulunan kişilerin karşısına pek çok güçlük ve engel çıkarmaktadır. Toplumda kabul gören bakış açısı; iş ortamında sorunları çözümleyebilme ve kural koyabilmenin esası güçlü olmayı, güç ise ciddi olmayı gerektirir şeklindedir. Bu nedenle yönetici denilince; kurallarla otorite sağlamaya çalışan yönetimin cezalandırma tehdidi ile insanlara korku hissettirerek oluşturan kişi akla ilk gelendir. İnsanların güvenli çalışma ortamı, huzur ve güvene ihtiyacının, insani değerlerin önemsenerek oluşturulan sistemle yönetilmeye talebin arttığı günümüz şartlarında, gerginlikleri yumuşatma ve otoriteye insani bir kimlik kazandırmada mizah önemli bir etmendir (Alan, Tiryaki Şen 2016).

Mizahı iyi kullanan liderlerin daha çok sevildiği düşünülse de birçok olumlu etkileri olsa da bazı olumlu olmayan yanları da bulunmaktadır. Çalışan güvenirliğinin azalması, işlerinden uzaklaşması, farklı kişilik yapısına sahip bireylerin birbirine kırılmaları gibi durumlar meydana gelebilmektedir. İş hayatında mizahın olumsuz kullanımı, kişiye karşı önyargı oluşmasını sağlayarak düşmanlığı arttırabilir, çalışanların birbirine yabancılaşmasına, ayrımcılığın yükselmesine ve bu durumu kabullenemeyen iyi çalışanların hatta iş yerinden ayrılmasına neden olabilir ve yöneticinin itibarını zedeleyerek almak istediği kararları anlamsızlaştırabilir. Mizahın farklı yönetsel süreçleri kolaylaştırabileceği, işyerinde ilişkileri kurmaya ve

desteklemeye yardımcı olmakta, grup süreçlerini kolaylaştırıp aynı zamanda çalışanların stresle başa çıkmada kolaylık sağlayabileceği ve problem çözmede yaratıcılığı artıracağı beklentisi bulunmaktadır (Büyükyılmaz 2019, Scheel ve Gockel, 2017).

Yönetici hemşirelerin mizah kullanmalarının, olaylara bakış açısını, yaklaşımını değiştirebilmelerinde etkili olduğu ve stres yaratan bir durumun ya da olayın olumsuz algılanmasını ve yorumlanmasını önlemede etkili olduğu bildirilmektedir (Alan, Tiryaki Şen 2016).

Fransız cerrah Henri de Mondeville, hastanın sahip olduğu yaşam tarzını belirleyen kavramların neşe ve mutluluk üzerine odaklanması, aile ve yakın çevresinin onu neşelendirmesi, yapacakları şakalara izin vermesi ile ilgili öğrencilerine tavsiyeler verdiği belirtilmektedir (Kanbur, Baştemur 2023).

Mizahın sosyal işlevlerini inceleyen araştırmacılara göre mizah duygusu, yakın arkadaşlar, eşler ve iş arkadaşlarıyla tatmin edici ilişkiler başlatma ve sürdürmede önemli bir rol oynamaktadır (Kim ve ark. 2022).

Mizah duygusu, bireyin yaptığı hatalar ya da yaşadığı sorunlarla ilişkili gerginliği komik bir duruma dönüştürerek kişinin daha rahat düşünebilmesinin yolunu açar ve sorunun çözümü konusunda daha rahat geçiş yapmaya uygun bir ortam sağlayabilir. Bu bakış açısı ile birlikte çalışma ortamındaki sorunları belirlemek amacıyla da kullanılarak kurumun sorunları aydınlatılabilir ve böylece sorunlardan kaynaklanan çatışmalarda çözümlenebilir (Alan, Tiryaki Şen 2016).

Eğitim ortamında konuyla ilgili karikatür, hikaye, fıkra gibi etkinlikler eklenerek dinleyenin odaklanmasını sağlamada etkilidir. Çünkü eğitimlerde uzun süre bir konuya odaklanmak çok mümkün değildir ve bir süre sonra bireyde konsantrasyonun azalması ve sıkılmaya sebep olmaktadır. Bu durumda bireyin öğrenmesi olumsuz etkilenir. Eğitim ortamında dikkati dağılmasını engelleyerek öğrenmeyi ve sonrasında bilginin hatırlanmasını kolaylaştırmaktadır. Mizahın kullanılan ortamda bireylerin öğrenebilme becerisinin artarak daha hızlı öğrendiği ve bilgiyi daha sonraki bir zamanda çabuk hatırladığı belirtilmektedir (Öz 2010, Aydın 2005, Alan, Tiryaki Şen 2016) Konuların daha kolay anlaşılması, sonrasında bilginin rahat hatırlanması, unutulmaması hatta sevilmeyen bir konuyu bile daha sevimli hale getirebileceği belirtilmektedir. Eğitim ortamında öğrenenin daha rahat soru sormasını sağladığı için öğrenmeyi kolaylaştırma ve pekiştirmenin yanında eğitimci ile etkili iletişim kurulmasını da sağlamaktadır. Buna benzer bir şekilde yönetim kademesi ile ilgili olarak, sevimsiz bir işin yapılmasını sağlamak için mizah kullanılması işin daha eğlenceli ve kabul edilebilir bir durum olarak algılanmasını sağlamak olasıdır. Bu tamamıyla yönetici konumundaki kişinin mizah yeteneğine sahip olup olmadığı ile ilgili bir durumdur. İşini severek yapabilmek için mizah hiç de azımsamayacak etkilere sahiptir (Öz 2010).

Kişiler arası ilişkilerin yapılandırılması ya da başlatılmasında engelleri aşmaya yardımcı olmakta, bireylerin arasındaki ilişki bağını kuvvetlendirerek birbirlerine daha yakın hissetmelerini sağlamaktadır. Aynı zamanda etkili iletişimin kurulması için işe yarar kişisel bir beceridir (Kanbur, Baştemur 2023, Gençtarım-Kurt 2022).

Tarihsel olarak bakıldığında gülebilmenin tedavi edici gücüne inanmanın 19. yüzyıl sonlarına kadar devam ettiği "Hasta birey tüm kaygı ve üzüntüden kaçınmalıdır." görüşü oluşmuştur (Kahya 2019).

Gülmek, kahkaha atmak; girişimsel olmayan nonfarmakolojik bir terapi yöntem olarak; sağlığa olumlu fizyolojik, psikolojik ve sosyal etkilere sahiptir. Mizahın sağlık bakım sisteminde terapötik amaçla kullanımı, etkili bir farmakolojik olmayan müdahale olarak görülmektedir. Bu sebeple hemşire ve diğer sağlık uzmanları hastalarının bakım ve tedavileri sırasında mizah terapisinden yararlanabilirler (Tse ve ark. 2010). Kahkaha terapisi hem beden hem zihin ve beynin sağlıklı olabileceği düşüncesine odaklanması diğer terapi yöntemlerinden farklı olduğunu ortaya koymaktadır (Bal 2021).

Sağlık kurumları, ölüm, hastalık ve hastalığa bağlı yaşanan farklı semptomlar gibi bireylerin sağlığını doğrudan ilgilendiren yaşam olaylarını içermekte, sağlık çalışanlarına hata yapma şansı tanımamaktadır. Genellikle hızlı biçimde ve hastaları için en doğru kararı verebilmeyi, bunları uygularken etkin iletişim yöntemlerini kullanabilmeyi, alanında yetkin ve deneyimini uygulamalarına yansıtmaları gerektirmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, sağlık çalışanları iş hayatında yoğun stres yaşamaktadırlar. Stresle başedemez duruma geldiklerinde, tükenmişlik ve depresyon gibi psikolojik ve nörolojik sorunlar sıkça yaşamaktadırlar. Bu durum bireylere sunulan bakımı olumsuz etkilemekte, hasta memnuniyetini olumsuz etkilemekte, ekonomik kayıplar yaşanmaktadır (Alan, Tiryaki Şen 2016).

Sağlık çalışanlarının yanı sıra sağlık kurumlarında yönetici olan çalışanların, insanın sağlık durumuyla ve yaşamıyla alakalı bir meslek grubuna yöneticilik yaptıkları için sorumlulukları ve buna bağlı stres düzeyleri daha yüksektir. Sağlık kurumları yöneticileri, yaşadıkları olay ve sorunlarla etkili baş edebilirlerse kendileri ve diğer çalışanları için iş yaşam kalitesi daha yüksek olmaktadır (Alan, Tiryaki Şen 2016). Yönetici sağlık çalışanlarının gelişmiş mizah yeteneğine sahip olmaları, sorunlara çözüm bulabilme, hayatı ve olayları farklı açılardan değerlendirebilme, olayları neşeli sorgulayabildiği için personeli motive etmede daha yetenekli oldukları belirtilmektedir. Mizahi yaklaşımın benimsenmesi için; mesleki eğitim sürecinde, liderlik, yönetim gibi kurslar ve hizmet içi eğitimlerle konuya ilişkin eğitimin verilmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir (Alan, Tiryaki Şen 2016).

Çalışmalarda hemşireler mizahın iş stresi ile başetmede ve iş ortamını olumlu yönde etkilemede etkili olduğunu vurgulamışlardır (Alan, Tiryaki Şen 2016, Kızılkaya, Bulut 2022).

Ayrıca bir çalışmada, hemşirelerin olumlu mizah tarzları ile stresle başa çıkma tarzları arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Kızılkaya, Bulut 2022). Bulut ve ark. (2017) çalışmalarında, ebelik öğrencilerinin derslerinde mizah kullanımını destekledikleri, hasta bakımında da mizah kullanılması gerektiğini ancak kendilerinin mizah kullanmakta sıkıntı yaşadıklarını belirtmişlerdir. Ergözen, Uğurlu (2019) çalışmasında olumlu mizah tarzını daha çok kullanan hemşirelerin iş doyumlarının daha yüksek olduğu belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada Miller (2009); gülmek ve kahkaha atmakla damarların sağlıklı işlev gösterebilmesi arasında ilişki olduğunu, kahkahanın; kan akımında artışı sağlamak için damarlardaki endotel tabakasını genişlettiği sonucuna varmıştır. Yaşanan stres durumunda ise tam tersi bir etki ile damarlarda vazokonstrüksiyon yani büzülme ile kan akımında yavaşlama ve kan basıncında artmaya neden olduğunu belirtilmiştir.

Kahkaha yogası ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Weisenberg ve ark. (1998) ağrı eşiği, ağrıya toleransı arttırdığını, Kim (2015) ve Ko (2011) stres, depresyon ve anksiyete düzeyini etkilediğini, Kuru ve Kubilay (2017) yaşam kalitesini arttırdığını, Ghodsbin ve ark. (2014) yaşlılarda sağlık algısında artma, somatik semptomlar, anksiyete ve uykusuzluk düzeylerinde değişme görülmekle birlikte depresyon ve sosyal işlev düzeylerinde değişme olmadığı, Yazdani ve ark. (2014), hemşirelik bölümünde eğitim gören öğrencilerinde genel sağlığı olumlu etkilediği, uyku problemlerine ilişkin belirtilerin azaldığını, anksiyete ve depresyon düzeyinde azalma ve sosyalizasyonda gelişme sağladığını belirtmişlerdir.

Terapötik müdahaleler mizahi videolar, hikayeler, kahkaha palyaçolarından tiz simüle edilmiş kahkahalara ve Kahkaha Yogasına kadar uzanır. Kahkaha ve mizahın depresyon, anksiyete, ağrı, bağışıklık, yorgunluk, uyku kalitesi, solunum fonksiyonu ve glikoz düzeyleri üzerindeki etkisi diyaliz bağlamında uygulamalara sahip olabilir ve daha fazla araştırma gerektirir (Bennett et al., 2014).

Hemşireler hastalık sürecindeki kişilerle ilişki kurmak için yeri geldiğinde mizahı kullanmaya devam etmelidir (Branney et al., 2014).

Hemşireliğin önderlerinden olan Florence Nightingale'in benimsediği "profesyonel" tavırdan anlaşılan uygulamalar, hemşirelerin gülmelerinin azalmasına sebep olmuştur. Nightingale'in mizah yeteneğinin güçlü olduğu düşünülmesine rağmen tedbirli olmak amacıyla öğrencilerin eğitiminde; ciddiyet, güvenilir, dürüst, iffetli ve temiz olmak konuları ağır bastığında mizah kavramına çok az yer verildiğine kullanımına işaret etmiştir. Bunların aksine "Hemşirelik Notları" isimli kitabında (1860) "hastaların gerçek bir kahkaha ile ağrı dolu deneyimlerin üstesinden daha iyi gelinebileceğini" belirttiği bilinmektedir (Aktura ve ark 2021). Gülebilmek ve kahkaha atabilmek, hayatımızın doğal bir parçası olmakla birlikte, mizahi uyarana bir tepki olarak verilen doğal, samimi, evrensel bir tepkidir. (Öztürk, Tezel 2021).

Kahkahanın felsefesinde "hareket, duygu yaratır" ifadesi yer alır. Ruh ile beden arasında çift yönlü doğal bir ilişki vardır. Zihinde ne olursa, vücutta da o olur. Bu durumun tam tersi de geçerlidir. Hüzünlü insanlar, vücutları çökkün olarak gözlemlenir. Bu insanlar yavaş yürür, yavaş konuşurlar ve bitkindirler. Kahkaha ile beden ve zihnin senkronize edilebilme özelliği vardır (Öztürk, Tezel 2021).

Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalar, mizah ve çoğunlukla kahkaha ile ilgili farklı kavramları ve etkileri açıklasa da sağlık alanında genellikle olumlu sonuçlara dikkat çekmektedir. Aynı zamanda bu kavram ile ilgili çalışmaların maliyetinin düşük olması, birçok yer ve farklı zamanlarda kolay bir şekilde (Bal 2021) ve çocuk ya da yaşlılar gibi farklı gelişim dönemlerindeki bireylere uygulanabilir olması bu tür uygulamaların diğer güçlü yönlerindendir. Ancak bu güçlü yönlerine rağmen bu uygulamaların uygulanmasında bazı toplumsal engellerle karşılaşılabilmektedir. Genellikle gelişimlerinin ilk yıllarındaki çocuk bireyler sadece sosyal olarak uygun olan zaman ve ortamlarda gülmeye koşullandıklarından toplumun uygun görmediği ortamlarda gülmekten kaçınırlar. Bu durum, mizah sürecinde gülme ve eğlenmeyi tedirgin hale getirdiğinden iyileştirici bir müdahale olarak uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Yetişkinlerde ise kahkaha, ağlama gibi öfkeyi yansıtan ifadeler sergilediklerinde rahatsız hissetme eğilimindedirler. Çünkü genellikle böyle durumlarda bireyler bir duyguya odaklanarak kontrollerini kaybetmekten korkma eğilimindedirler (Hatzipapas ve ark. 2017). Bu durumlara ek olarak, aşırı kahkahanın ortaya çıkması; bireylerde katapleksiye (kas tonusu rahatsızlığı) yol açabilmektedir. Bu gibi durumlar genellikle nörolojik bir probleme sahip bireylerde görülmekte ve bu tür hastalar eğleniyormuş gibi görünseler de istenmeyen duyumlar yaşıyor olabilirler. Bu sebeple sağlık çalışanları mizah kullanılması ya da kahkaha terapisi gibi uygulamalarda dikkatli olmalıdır (Satish 2012, Kanbur Baştemur 2023).

SONUÇ

Sağlık bakımında etkilerinin incelenmesi ile ilginin giderek yoğunlaştığı mizah ve ilişkili kavramları, bakım verilen bireyler üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle daha da çok araştırılmaya ve ilgi çekmeye ve kullanılmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmaların ışığında sağlık sistemi içerisindeki profesyonelleri eğitimlerinde mizah ve ilişkili kavramlara müfredatta yer verilmesi ve kliniklerde uygun ortamlar oluşturularak kullanımının sağlanması ve teşvik edilmesi önemlidir.

REFERANSLAR

Alan H., Tiryaki Şen H. Yöneticilerin Kördüğümü: Mizah, Psikiyatri Hemşireliği Dergisi, 2016;7(3):152–156

Aydın, A. Nursing and humor. Journal of Cumhuriyet University School of Nursing, 2005;9(1):1-5. http://eskidergi.cumhuriyet.edu.tr/makale/1118.pdf

Bal F (2021) Kahkaha terapisinin depresyon üzerindeki etkisinin incelenmesi. Ulakbilge, 65:1237–128.

Bennett PN, Parsons T, Ben-Moshe R, Weinberg M, Neal M, Gilbert K, et al. Laughter and humor therapy in dialysis. Semin Dial[Internet]. 2014 [cited 2019 Mar 03];27(5):488-93. Available from: https://doi.org/10.1111/sdi.12194

Bibi Hajira İrşad Ali, Nafisa İkbal Bardaie (2023) Utilization of humor and application of learning theory: Perspective of nursing students, Nurse Education Today,

Branney P, Witty K, Braybrook D, Bullen K, White A, Eardley I. (2014) Masculinities, humour and care for penile cancer: a qualitative study. J Adv Nurs[Internet]. [cited 2019 Mar 03];70(9):2051-60. Available from: https://doi.org/10.1111/jan.12363

Bulut S., Amanak K., Say S. (2017) Ebelik Öğrencilerinin Mizah Kullanımına İlişkin Görüşleri ve Mizah Tarzlarının İncelenmesi, KASHED, 3 (2):43-53

Bulut S., Kızılkaya M. (2022) Examining The Relationship Between Nurses' Ways Of Coping With Stress And Humor Styles Medical Sciences, 17(3):1-14

Büyükyılmaz O. (2019) Yöneticilerin Olumlu ve Olumsuz Mizah Kullanımı ile Çalışan Tutumları Arasındaki İlişki, Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi,; 19(2):125-150

Gençtarım Kurt D. (2022) Mizah Terapi. Psikolojik Danışmada Güncel Yaklaşımlar (Eds. Ş Baştemur, MA Kurşuncu): 329-348. Nobel Yayınevi, Ankara

Ghodsbin F, Ahmadi ZS, Jahanbin I, Sharif F. (2014) The effects of laughter therapy on general health of elderly people referring to jahandidegan community center in Shiraz, Iran, 2014: a randomized controlled trial. International journal of community based nursing and midwifery, 3(1), 31-38.

Hatzipapas I., Visser MJ., Van Rensburg EJ. (2017) Laughter therapy as an intervention to promote psychological well-being of volunteer community care workers working with HIV-affected families. SAHARA J, 14:202-212.

Herzog TR, Strevey SJ. (2008) Contact with nature, sense of humor, and psychological well-being. Environment and Behavior; 40:747–76.

Kanbur S., Baştemur Ş. (2023) Gülmek Neden İyileştirir? Terapide Mizah Kullanımı Üzerine Bir Derleme, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 15(3):477-487

Kim H., Choi H., Han S. (2022) The effect of sense of humor and empathy on the interpersonal adaptation, Personality and Individual Differences, 197, 111791

Kim SH, Kook JR, Kwon M, Son MH, Ahn SD, Kim YH. (2015) The effects of laughter therapy on mood state and self-esteem in cancer patients undergoing radiation therapy: a randomized controlled trial. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 21(4), 217-222.

Ko HJ, Youn CH. Effects of laughter therapy on depression, cognition and sleep among the community-dwelling elderly. GeriatrGerontol Int 2011;11:267-274.

Koç, S. (2011) Determining the effect of hospital clowns on anxiety levels of children and their parents in the pre-operative period. Journal of Education and

Research in Nursing, 8(3), 26-31.https://www.journalagent.com/kuhead/pdfs/KUHEAD,;8(3):26-31
Koç, S. (2016) The Compassionate Touch in Intensive Care: Humor and Smiling. Aslan, F.E., Olgun, N. Intensive Care Selected Symptoms and Management of Findings. 1st Edition (s. 113-27). Nobel Medical Bookstores, Ankara.
Kuru N, Kubilay G. (2017) The effect of laughter therapy on the quality of life of nursing home residents. Journal of clinical nursing, 26(21-22), 3354-3362.
Martin RA. (2007) The Pschology of Humor An Integrative Approach. Elsevier Academic Press, USA
Miller M, Fry WF. (2009) The effect of mirthful laughter on the human cardiovascular system. Medical hypotheses, 73(5), 636-639
Öz F., Hiçdurmaz D. (2010) Stresle Başetmede Önemli Bir Yol: Mizah Kullanımı, Anadolu Hemşirelik Ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 13(1):83–88
Öztürk F.Ö., Tezel A. (2021) Kahkaha Yogası ve Hemşirelik, STED, 30(2): 144-151
Robinson, V. (1995) Humor in nursing: A hysterical perspective. Buxman, K., LeMoine, A. Nursing perspectives on humor. 1st ed.,USA: Power Publications.
Satish PD (2012) Laughter therapy. Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation, 1:23-24
Scheel, T. ve Gockel, C. (2017) Humor at Work in Teams, Leadership, Negotiations, Learning and Health. Cham, Switzerland: Springer International Publishing.
Sun X., Zhang J., Wang Y., Zhan X., Li S., Qu Z., Zhang H. (2023) The impact of humor therapy on people suffering from depression or anxiety: An integrative literature review, Brain and Behavior,13(9):1-24
Tse MM., Lo AP., Cheng TL., Chan EK., Chan AH., Chung HS. (2010) Humor therapy: relieving chronic pain and enhancing happiness for older adults. J Aging Res, 1-9.
Tuğut, N., Kaya, D. (2017) The Relationship Between Nurses' Using Therapeutic Humor and Problem Solving Skills. Dokuz Eylul University E-Journal of Nursing Faculty, 10(3):131-136.
Ulloth JK. (2002) The benefits of humor in nursing education. J Nurs Educ, 41:476-81
Weisenberg M, Raz T, Hener T. (1998) The influence of film-induced mood on pain perception. Pain, 76(3):365-375.
Xie C. ,Li L., n Li Y. (2023) Humor-based interventions for patients undergoing hemodialysis: A scoping review, Patient Education and Counseling, 114
Yazdani M, Esmaeilzadeh M, Pahlavanzadeh S, Khaledi F. (2014) The effect of laughter Yoga on general health among nursing students. Iranianjournal of nursing and midwifery research, 19(1):36- 40.

Günümüzde Atriyal Septal Defektler

Tuğçe AKIN [1]
Emre ÖTEYAKA[2]
Murat UĞURLUCAN[3]

1-Ankara Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı
2-İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
3-Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

ÖZET

Atrial septal defekt konjenital kardiyovasküler patolojilerden biridir. Günümüzde pediatrik ve erişkin yaş grubunda en sık rastlanılan kalp hastalıkları arasında en ön sıralarda yer almaktadır.

Bu yazıda çağımızda tıbbın geldiği noktada atrial septal defektler konusunda detaylı bilgi verilecektir.

Anahtar Kelimeler: Atrial Septal Defekt.

TARİHÇE

Hipokrat döneminden beri (M.Ö. 460- M.Ö. 370) hekimler, hastanın göğsüne kulaklarını yerleştirerek "direkt oskültasyon" yöntemi ile kalp ve akciğer seslerini değerlendirmişlerdir. Hidropnömotoraks'ta duyulan çalkantı sesi ilk olarak Hipokrat tarafından tanımlanan akciğer seslerinden biridir [1], [2]. Aynı zamanda plevrit durumunda duyulan sürtünme sesi ve oskültasyon seslerinin diğer tipleri de Hipokrat tarafından tanımlanmıştır Ancak kalp seslerine, oskültasyonla dinlenmesine rağmen William Harvey'den önce hiç değinilmemiştir [1].

1628'de William Harvey ilk olarak kalp seslerini "Kalbin her hareketinde, venlerden arterlere bir miktar kan verilir ve bir atım gerçekleşir. Bu atım göğsün içinden duyulabilir" şeklinde tarif etmiştir [3].

Atriyal septal defektin anatomik tanımı ilk olarak 1875 yılında Rokitansky tarafından yapılmıştır [4]. Ancak klinik tanı 1941 yılına kadar açıklanamamıştır . Campbell 1970 yılında atriyal septal defektin doğal seyriyle alakalı o zamana kadarki en detaylı çalışmayı yapmıştır [5].

1933-1962 yılları arasında ASD'nin anatomik tipleri ve kliniği, 1962-1976 yılları arasında ise hemodinamiği farklı bilim insanları tarafından incelenmiştir [6].

King ve Mills 1976 yılında çif diskli cihaz kullanarak atrial septal defekti transkateter yolla başarılı olarak kapatmışlardır [7]. Ayrıca Rashkind [8] ve Lock ile meslektaşları [9] öncü çalışmaları ile benzer tekniklerin güvenle kullanılabileceğine dair ek bulgular ortaya koymuşlardır.

Cerrahi kapama ilk kez 1939'da Blakemore tarafından gerçekleştirilmiş olup 1952 yılına kadar birçok cerrah kendi yöntemleriyle hayvanlar veya insanlar üzerinde defekti kapatma girişiminde bulunmuşlardır [10]. 1952 yılında Lewis and Taufic [11], 5 yaşında kız çocuğundaki atriyal septal defekti hipotermi ve inflow oklüzyon altında onarmışlardır. Bu, direkt

görüş açısıyla yapılan ilk başarılı açık kalp onarımıdır. Dr. John Gibbon [12], 1953'te kalp-akciğer makinası (kardiyopulmoner bypass) kullanarak 18 yaşındaki bir kadında defekti başarılı bir şekilde kapatarak açık kalp cerrahisinde modern çağı başlatmıştır.

İNTERATRİYAL SEPTUM EMBRİYOLOJİSİ

Atriyumlar, primitif atriyumdan gelişir. Başlangıçta membranöz bir duvara sahip tek bir boşluk bulunur (endokardiyal tüp). Gelişim sırasında, bu membranöz duvara kas lifleri eklenir.

Dorsal ekstrakardiyak mezoderm, interatriyal septum içinde göç eder. Bu septumun tabanında atriyum duvarı, endokardiyal yastıkların eklentilerinden kaynaklanır. İnteratriyal septum içindeki kas lifi gelişimi: yetişkin miyositlerin miyoblastlardan evrimi, mezenkimin miyosit hücre hattına doğru veya ekstrakardiyal mezodermin miyositlere transformasyonu yoluyla gerçekleşebilir [13].

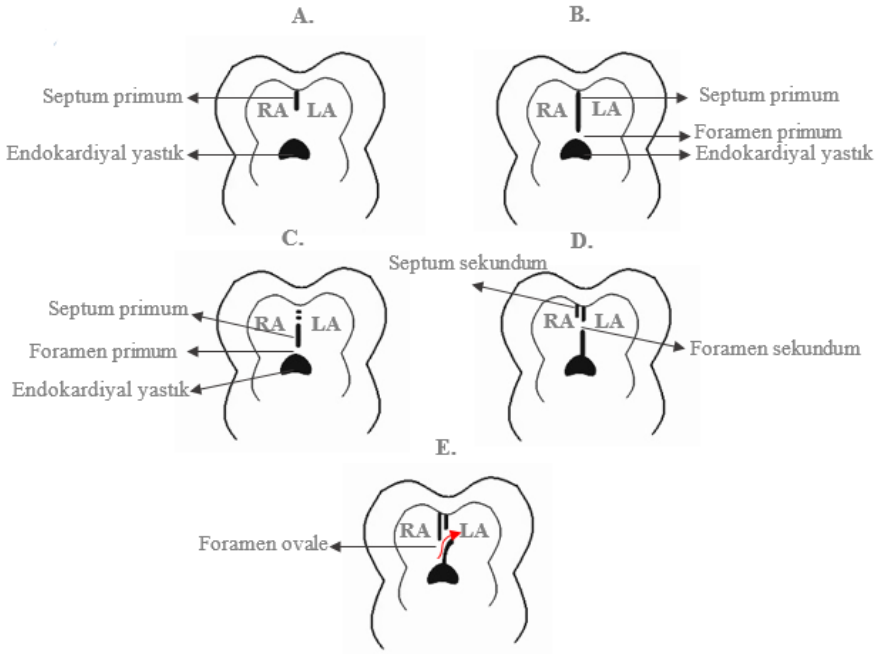
Intrauterin dönemde 4. haftanın başında 21-23. günlerde primitif kalp tüpü oluşur. 4. haftanın ortalarında kalp tüpü kıvrım (loop) yapar. Loop dönemi, dorsal mezokardın orta hat boyunca rüptüre uğrayıp kalp tüpünün sağa doğru büküldüğü ve C şeklini aldığı kompleks bir süreçtir. Gelişimin devamında bu süreç daha karmaşık hale gelir ve kalp tüpü S şeklini alır. Bu kıvrımlar sonucunda primitif atriyum ve ventriküller oluşur. Primitif atriyum'un sağ ve sol olmak üzere ayrılması gerekir. Dolayısıyla interatriyal septumun oluşması gerekir [14], [15].

Atriyal septasyon, gelişimin 4. haftasında septum primum'un oluşumu ile başlar [14]. Ancak öncesinde septum intermedium meydana gelir. Atriyoventriküler kanalın sağ ve sol duvarlarında, kardiyoglial agregasyon yoluyla iki endokardiyal çıkıntı gelişir. Bu çıkıntılar, kalp tüpü son halini aldığında üst ve alt endokardiyal yastıklar olarak adlandırılırlar. Ancak endokardiyal yastıklar genetik olarak lateralize yapılardır. Endokardial yastıklar, daha sonra atrioventriküler kanal ve triküspit-mitral kapakların oluşumu için köken teşkil edecek yapılardır. Endokardiyal yastıklar kaynaşarak septum intermedium'u meydana getirirler. Septum intermedium'un gelişimi 6-7. haftalarda septum primum'un oluşması ile tamamlanır [13].

Intrauterin 5. haftanın başında septum primum atriyum tavanından endokardial yastıkçıklara doğru gelişmeye başlar ve at nalı şeklinde bir oluşumdur [15]. Septum primum, endokardial yastıkçıklar ile kaynaşmadan önce septum intermedium ile aralarında foramen primum denen bir açıklık

meydana gelir. Septum primum ile septum intermedium'un füzyonu sonucu foramen primum kapanmış olur [13].

Intrauterin 35. günde septum primum'un sefalik ucunda birtakım perforasyonlar sonucu foramen sekundum dediğimiz ikinci bir açıklık meydana gelir [16]. Foramen sekundum denen açıklığın septum sekundum aracılığıyla kapanması gerekmektedir. 6. haftanın sonundan itibaren septum sekundum, septum primum'un sağından olmak kaydıyla endokardiyal katlanmalar sonucu atriyum tavanından gelişmeye başlar [13], [14]. Intrauterin 8. haftada interatriyal septum gelişimi tamamlanmış olur. Ancak septum sekundum, septum primum ile tam olarak örtüşmemiştir. Check valve şeklinde bir örtüşme söz konusudur ve burada foramen ovale dediğimiz intrauterin dönemde fötal dolaşım açısından önemli rolü olan açıklık meydana gelir [15].



Şekil 1. Interatriyal septum embriyolojisi. A: Septum primum gelişimi B: Foramen primum gelişimi C: Septum primum perforasyonu ve foramen sekundum gelişimi D: Septum sekundum gelişimi E: Foramen ovale gelişimi.

FÖTAL DOLAŞIM

Anne ve fetüs kanı arasında gaz ve besin alışverişinin düzgün bir şekilde gerçekleşebilmesi için düşük dirençli vasküler yatak sağlayan plasental dolaşım; fetüsün gelişimi ve fonksiyonel bir kardiyovasküler sistem oluşumu için hayati öneme sahiptir [18]. Barker hipotezinde öne sürüldüğü gibi plasental dolaşımdaki bir bozukluk, bazı konjenital kalp defektlerinin gelişimine ve yaşamın devamında kardiyovasküler disfonksiyona sebep olabilmektedir [19]–[21].

Deoksijenize fötal kan sağ ve sol internal iliak arterlerden ayrılan umbilikal arterler ile plasentaya gelir oksijenize kan sol umbilikal ven ile geri döner. Çünkü sağ umblikal ven fötal hayatta regresiftir [22]. Fetüs'te umbilikal arterlerin oksijen satürasyonu %50-60 iken umbilikal venin oksijen satürasyonu %80-90'dır ve fötal dönemde oksijen satürasyonu en yüksek olan damar umbilikal vendir [23]. Sol umbilikal ven, umbilikus'tan fetüsün karın boşluğuna girer ve karaciğere ulaşmak üzere yukarı doğru açılanır. Hepatik yüzeye ulaştıktan sonra portal ven'in sol dalına katılır ve sol hepatik vene katılmak üzere karaciğerin arka yüzünde duktus venozus olarak devam eder. Daha sonra ductus venozus, vena kava inferior (VCI) ile birleşir. İkinci trimesterde umbilikal ven'deki kanın yaklaşık % 70'i karaciğere, % 30'u duktus venozusa geçer [15].

Ductus venozus ile gelen kan, vena kava inferior'daki alt ekstremiteler ve karın duvarından gelen sistemik venöz kan ile karışır. Vena kava inferior sağ atriyum'a gelir [15]. Sağ atriyum'daki crista terminalis ve valvula vena cava inferioris (Eustachian kapağı) yapıları ile VCI kanı foramen ovale'ye yönlendirilir ve böylece sola atriyum'a geçmiş olur [24]. Sol atriyum'dan kan sol ventriküle, oradan da aorta'ya geçer. Aorta'ya atılan kanın çoğu beyin ve koroner dolaşıma verilir. Çünkü beyin ve kalp, fötal dönemde oksijence zengin kana ihtiyaç duyan hayati yapılardır [23].

Baş ve üst ekstremitelerin venöz kanı, vena kava superior yoluyla sağ atriyum'a gelir ve vena kava inferior yoluyla geri dönen az miktarda kanla birlikte sağ ventrikül'e geçer. Sağ ventrikül kanı pulmoner trunkus'a atılır. Ancak fötal dönemde akciğerler büyük ölçüde inaktiftir. Dolayısıyla sağ ventrikül'den atılan kanın; intrauterin 20. haftada % 13'ü, 38. haftada ise yalnızca % 21'i sağ ve sol pulmoner arterler ile akciğerlere giderek pulmoner venler yoluyla sol atriyum'a geri döner [15]. Pulmoner trunkus'taki kanın büyük kısmı duktus arteriyozus denen bağlantı yoluyla doğrudan desendan aorta'ya taşınır ve burada sol ventrikül'den gelen kanla karışır [25]. Gestasyonun ikinci yarısı boyunca fetüs 400 mL/kg/dakika olan kardiyak output miktarını korur. Bunun yaklaşık %65'i sağ ventrikül, %35'i ise sol ventrikül tarafından karşılanır [23].

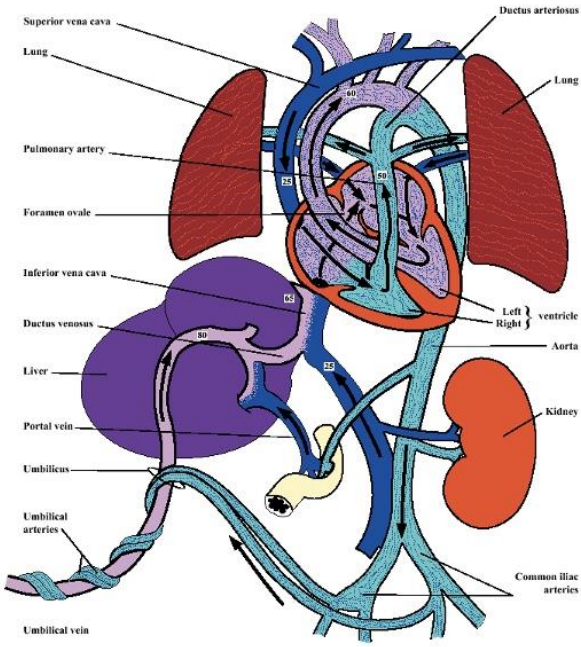
Doğumdan sonra ilk nefesle birlikte akciğerlerden pulmoner venler yoluyla gelen oksijenize kan sol atriyum'daki basıncı arttırır ve pulmoner damarlardaki rezistans düşer. Septum sekundum ile septum primum örtüşerek foramen ovale açıklığını kapatır [26]. Eğer kapanmazsa buna Patent Foramen Ovale denir ve yetişkin popülasyonun %25'inde PFO bulunmaktadır [27].

Ductus venozus, umbilikal kord kesildiğinde fonksiyonunu kaybeder ve doğumdan sonraki 1 hafta içinde kapanarak ligamentum venosum (Arantii ligamenti) ismini alır [17].

Ductus arteriyozus ise fonksiyonel ve yapısal olmak üzere iki aşamada kapanır. Kapanmanın ilk safhası oksijen konsantrasyonunun artıp prostaglandin E2 seviyesinin düşmesiyle gerçekleşir ve doğumdan sonraki ilk 10-15 saat içerisinde tamamlanır [16]. 2-3 hafta içinde duktus arteriyozus tamamen kapanarak ligamentum arteriosum (Botalli ligamenti) ismini alır [29].

Umbilikal arterler, doğumdan sonraki 2-3 ayın sonuna kadar superior vezikal arterler seviyesinden itibaren distal uçtan başlayarak oblitere olurlar. Oblitere olan kısım ligamentum umbilicale mediale adını alır [15].

Umbilikal ven ise 2-5. günler arasında kapanır ve ligamentum teres hepatis (Round ligamenti) ismini alır [30].



Şekil 2. Fötal dolaşım [23]. (Şekiller '*P. J. Murphy*, "*The fetal circulation," Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, vol. 5, no. 4, pp. 107–12, 2005.*' den değiştirilmeden alınmıştır.)

ETİYOLOJİ

Atriyal septal defektler tek başlarına ortaya çıkabilir ya da başka hastalıklara eşlik edebilirler. Tbx5 [31], Nkx2.5 [32], Gata4 [33] genlerindeki mutasyonlar; Down Sendromu, Treacher-Collins Sendromu, Trombositopeni-Radius Yokluğu Sendromu, Turner Sendromu, Noonan Sendromu gibi Mendelian kalıtım hastalıkları [34]; annenin çevresel faktörlere maruziyeti [35] ASD oluşumunda rol oynayan faktörlerdir.

Ayrıca; üst ekstremitede özellikle elde ve karpal kemiklerde iskeletal problemlerle birlikte ASD'nin birlikte görüldüğü Holt-Oram sendromu (kalp-el sendromu) [36] ve mitral stenozla ASD'nin birlikte görüldüğü Lutembacher sendromuna da [37] eşlik ediyor olabilir.

Bazı kalp anomalilerinde yaşamın devamlılığı için ASD gereklidir ve kardiyologlar tarafından balon atriyal septostomi denen bir yöntem uygulanır. Balon şişirilerek interatriyal septumda defekt oluşturulur. Bu girişim

sayesinde cerrahiye kadar zaman kazanılmış olur. Triküspit atrezisi, büyük arterlerin transpozisyonu, hipoplastik sol kalp sendromu ve total pulmoner venöz dönüş anomalisi bu kalp anomalilerindendir [38].

Ayrıca etnik köken, cinsiyet, bölgesel farklılıklar, sosyoekonomik durum gibi demografik faktörler; akraba evlilikleri, çoklu doğum, doğum ağırlığı ve zamanı, doğum sırası gibi üreme faktörleri; hamilelik yaşı (35 ve üstü), obez veya diyabetik olma gibi maternal faktörler atriyal septal defekt etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır [39].

SINIFLANDIRMA

Anatomik olarak "gerçek" atriyal septum fossa ovalistir. Fossa ovalis seviyesinde ya da interatriyal septum boyunca herhangi bir seviyede yapısal bozukluk olmasına atriyal septal defekt denir ve atriyal septal defektler defektin morfolojik yapısına göre sınıflandırılır [40].

Ostium sekundum, ostium primum, sinüs venozus ve koroner sinüs tip olmak üzere 4 tip ASD bulunur. Sinüs venozos tip ASD, superior tip (VCS tip) ve inferior tip (VCI tip) olmak üzere 2 grupta incelenir [16].

Ostium Sekundum Tip Defekt

Ostium sekundum tip defekt fossa ovalis seviyesinde meydana gelir ve en sık görülen ASD tipidir. Tüm ASD'lerin yaklaşık %80'ini oluşturur [41]. Septum primum'da yapısal bir bozukluk söz konusu olduğu için bunlara gerçek atriyal septal defekt de denir. Septum primum'un sefalik ucunda intrauterin dönemde meydana gelen perforasyonlar sonucu foramen sekundum denen açıklık oluşuyordu. Eğer perforasyonlar sırasında atrium tavanından septum primum'un absorbsiyonu fazla olursa ya da septum sekundum foramen sekundum'u kapatamazsa buna ostium sekundum tip ASD denir [42].

Ostium Primum Tip Defekt

Ostium primum tip defekt tüm ASD'lerin %15-20'sini oluşturur ve atriyoventiküler kanal defekti de denir. Bunun sebebi gelişim sırasında septum primum'un kaudal yönde gelişirken endokardiyal yastıkçıklarla füzyonunda problem açığa çıkmasıdır [40], [43].

Sinüs Venozus Tip Defekt

Sinüs venozus tip defekt, tüm ASD'lerin %4-11'ini oluşturur [44]. Superior tipte defekt, vena kava superior'un sağ atrium'a giriş yaptığı yerin hemen altındadır. VCS açıklığının, fossa ovalis üzerinde interatriyal septum üzerine binmesi ile oluşur ve VCS kanı hem sağ hem de sol atriuma drene olur. Inferior tipte ise defekt, vena kafa inferior'un sağ atriuma giriş yaptığı yerin hemen üzerindedir. VCI açıklığının, her iki atriumun üzerine binmesi ile oluşur ve VCI kanı hem sağ hem de sol atriyuma drene olur. Superior tip daha sık görülmektedir ve genellikle parsiyel pulmoner venöz anomalisi (PPVDA) bu defekte eşlik etmektedir [42].

Parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi, bir veya birden fazla pulmoner ven'in sistemik venlere ya da sağ atriyum'a açılması durumudur ve sol-sağ şanta sebep olur. Anormal dönüş yapan sağ pulmoner venler; VCS, sağ atriyum, VCI, azigos ven, hepatik ven ya da portal ven'e drene olabilir. Superior tip sinüs venozus ASD, özellikle sağ üst pulmoner ven'in vena kafa superior açıklığının hemen yanında yerleştiği parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi ile ilişkilidir [45]. Cerrahisinde defekt onarımının yanı sıra anormal dönüş yapan pulmoner ven ya da venlerin sol atriyum'a drenajı sağlanır.

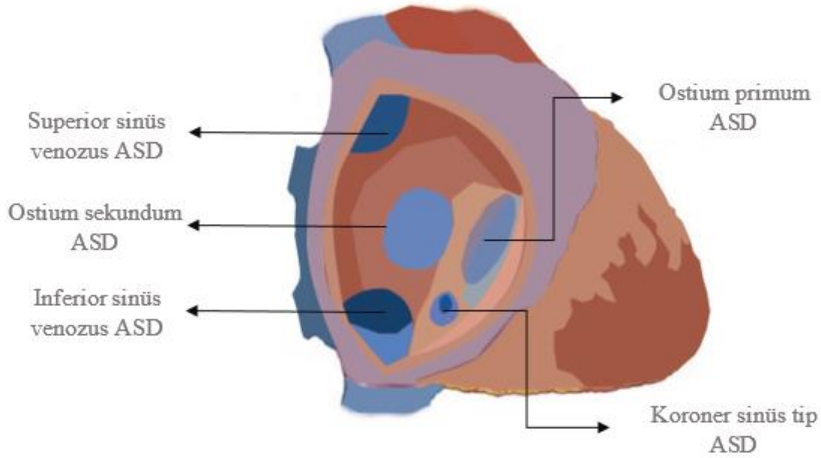
Parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi'nin eşlik ettiği sinüs venozus tip defektin cerrahi onarımı sinoatriyal düğüm (SA düğüm) disfonksiyonu, vena kava superior veya pulmoner ven stenozu, rezidüel şant gibi komplikasyonlar açığa çıkarabilir [46]. Defekt onarılırken amaç stenoza sebep olmadan ve SA düğümü koruyarak şantın ortadan kaldırılmasıdır [47]. Bu nedenle bu tip defektin onarımı için Warden Prosedürü geliştirilmiştir. Bu prosedürde, aortik ve bikaval kanülasyonu takiben sağ atriyal insizyon yapılır. İnsizyon sırasında kalbin pacemaker'ı olan ilk elektriksel uyarının üretildiği sinoatriyal (SA) nod'a dikkat etmek gerekir. Bu nedenle insizyon SA nodun hemen lateralinden yapılır. Böylece defekte ulaşılmış olur. Septal defekt, devamlı sütür tekniği ile vena kava superior'un sağ atriyum'daki açıklığıyla birleştirilir. Anormal pulmoner venöz dönüş, vena kava süperior'un kök kalıntısı ve septal defekt yoluyla sol atriyum'a yönlendirilir ve sol-sağ şant ortadan kaldırılır [48].

Koroner Sinüs Tip Defekt

Koroner sinüs tip defekt, embriyonik gelişim sırasında sol arteriyovenöz kıvrılmanın hipoplazisine bağlı olarak koroner sinüs tavanı ile sol atriyum'un arka duvarına uyan kısmı arasındaki septumda meydana gelir. Tüm atriyal septal defektlerin %1'inden daha azını oluşturur [49], [50].

Koroner sinüs tip defektlerin % 75'i, vena cava superior'un sol atriyum'a ya da koroner sinüs'e drenajıyla karakterize olan persistan sol superior vena kava ile ilişkilidir [51].

Venöz kanın sol atriyum'a drene olmasına rağmen koroner sinüs tip defektte hemodinamik olarak önemli bir değişiklik görülmez. Çünkü bu venöz kan, istirahatte kardiyak output'un yalnızca %4-5'ini oluşturur [50].



Şekil 3. Atriyal septal defekt tipleri.

HEMODİNAMİ

Atriyal septal defekt, sol-sağ şantlı konjenital hastalıklardandır ve defektin tipinden bağımsız olarak şantın yönü ve derecesi, defektin boyutuna ve ventriküller arasındaki diyastolik kompliyans farkına göre değişir. Şant, ventriküler sistolün geç dönemi ve diyastolün erken dönemi boyunca meydana gelir, atriyum kontraksiyonu boyunca da artar [52].

Çocukluk döneminde genellikle şant ve sağ ventrikül volüm yükünde artış fazla olmadığı için normal bir hemodinami söz konusudur ve asemptomatik seyreder. Yetişkinlerde ise uzun süreli şantın sonucu olarak progresif ventriküler disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyon ortaya çıkabilir ve bu da tedavi sürecini zorlaştırır [52], [53].

Atriyal septal defekt'te pulmoner-sistemik akımlar oranı (Q_P/Q_S) artmıştır. Bunun sebebi soldan sağa şant olmasıdır. Sol ventrikül'de sistemik kan akımı azalır, sağ ventrikülde ise pulmoner kan akımı artar. Dolayısıyla Q_P/Q_S oranı artmış olur. Akımlar oranı >1.5:1 olduğunda sağ ventrikül volüm yükü artar. Buna bağlı olarak sağ ventrikül dilatasyonu ve sol ventrikül

diyastolü sırasında septumda sola kayma görülür [52]. Ventrikül geometrisinde bozulmayla birlikte ventriküller arası etkileşim de etkilenir ve ASD'li hastalarda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu görülebilir [54]. Akımlar oranının >1.5:1 olması aynı zamanda kapama için endikasyondur [55].

Defekt çapı büyük olan ASD'li hastaların çoğu, yaşlanmayla birlikte sol ventrikül kompliyansında azalma ve şantın derecesinde artma sebebiyle yaşamın 3-4. dekatlarında semptomatik hale gelir [52], [56].

Pulmoner arter basıncı çocukluk döneminde genellikle normaldir ancak defekt çapı büyükse genç hastalarda basınç artışı görülebilir. Volüm yükündeki kronik artış; miyointimal hücre proliferasyonu, düz kas ve kolajen miktarında artma, arteriyolar daralma ve pulmoner hipertansiyona yol açar. Dolayısıyla pulmoner vasküler yatağın yapısı bozulur [52].

KLİNİK ÖZELLİKLER

Semptomları

Çoğu ASD küçüktür ve bebeklik ve çocuklukta semptomlara neden olmaz. En sık fizik muayenede üfürüm saptanması veya başka nedenlerle alınan ekokardiyogramda tesadüfi bir bulgu olması nedeniyle dikkat çekerler [57], [58]. İleri yaşlarda saptanamayan küçük ASD'ler akciğer aktivasyonunun da artmasıyla birlikte dispne, yorgunluk, egzersiz intoleransı, çarpıntı gibi semptomlarla hasta kliniğe başvurur.

Büyük ASD'leri olan bebekler zaman zaman kalp yetmezliği, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları veya gelişme geriliği semptomları ile başvururlar. ASD'li bebeklerde gelişme geriliği ekstrakardiyak patoloji ile ilişkili olabilir [59], [60].

Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları kusurun boyutuna, şant derecesine ve pulmoner arter basıncına bağlıdır. Karakteristik bulgular arasında S2 kalp sesinde sabit çiftleşme ve hastaların %90'ında sistolik ejeksiyon üfürümü bulunur [61].

●**Üfürüm:** ASD’den kaynaklı düşük hızlı şant akışı, kendisinin duyulabilmesi için yetersiz türbülans üretir. Bunun dışında pulmoner kapak boyunca artan kan akışından kaynaklanan bir sistolik ejeksiyon üfürüm olur, klasik olarak orta ile büyük soldan sağa şantlarla bulunur. Bu üfürüm, ikinci interkostal boşlukta en şiddetlidir ve genellikle bir thrill ile ilişkili değildir. Bir thrill varlığı tipik olarak çok büyük bir şant veya pulmoner stenozu gösterir. Ostiyum primum defektlerinde mitral kapak yarığı ve sekundum defektlerinde mitral kapak prolapsusu nedeniyle mitral yetersizlik üfürüm duyulabilir. Soldan sağa şantı 2:1'den fazla olan hastalarda dikkatli bir oskültasyonla triküspit kapak boyunca yüksek akışa bağlı olarak düşük ile orta frekansta bir middiyastolik üfürüm duyulabilir.

●**Sabit Çift S2:**. Çiftleşmenin, pulmoner kapağın kapanmasını geciktiren genişlemiş sağ ventrikülün uzun süreli boşalmasından kaynaklanır. S2 çiftleşmesi, sırtüstü yatar pozisyonda sağlıklı bireylerde yaygındır. Bu nedenle S2 hem sırtüstü hem de oturma veya ayakta durma pozisyonunda değerlendirilmelidir.

●**Sabit Çift S2:**. Büyük bir ASD’de soldan sağa şant ile atriyal genişlemeye bağlı olarak prekordiyal bir çıkıntıya neden olabilir. Bazı hastalarda, atriyal genişleme, Harrison olukları olarak bilinen diyaframın ön kısmının bağlanma bölgesinde altıncı ve yedinci kaburga kıkırdakları boyunca enine çöküntülerle birlikte göğüs deformitesine yol açar. Büyük ASD’li soldan sağa şantları olan hastalarda ayrıca sağ ventrikül hipertrofisi ile sonuçlanan hiperdinamik sağ ventrikül atımı olabilir. Bu en çok sol sternal sınır boyunca ve subksifoid alanda belirgindir.

●**Pulmoner Hipertansiyon:**.Pulmoner hipertansiyon (PH), ASD'de olağandışıdır, ancak ortaya çıkabilir.

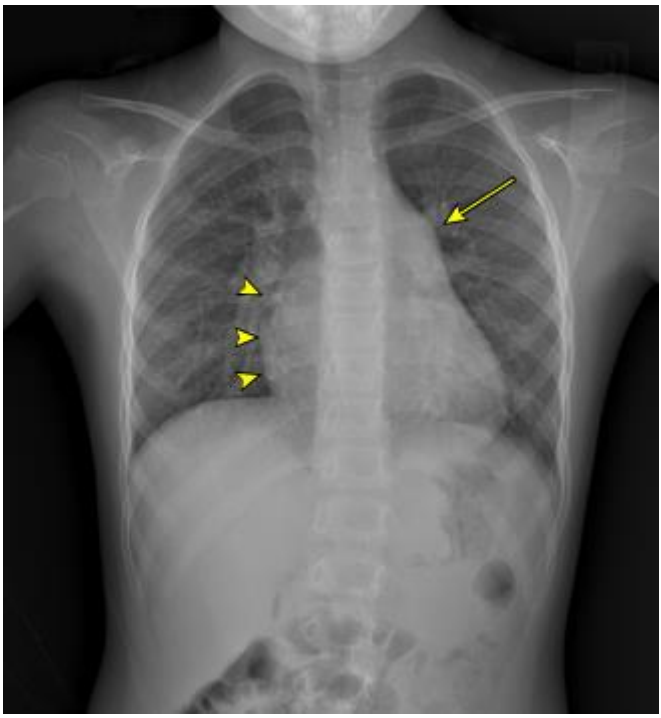
●**Siyanoz,** ASD’de nadir görülen bir semptomdur. Pulmoner hipertansiyon, tek atrium, total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi, ağır pulmoner stenozla birlikte VCI tip ASD durumlarında siyanoz görülür.

Ekg, Akciğer Grafisi ve MR Bulguları

Ekg, ASD tanısını koymak için gerekli olmasa da, birçok hastaya şüpheli kalp hastalığı için ilk değerlendirmenin bir parçası olarak elektrokardiyogram (EKG) yapılır. Komplike olmayan bir küçük ASD şantı olan bir çocukta EKG normal olabilir. Orta ila büyük derecede şantı olan hastalarda, QRS kompleksi genellikle hafifçe uzar ve V1'de karakteristik bir rSr' veya rsR' paternine sahiptir. EKG’de tipik bulgu sağ ventrikül dilatasyonunun bir sonucu olarak inkomplet sağ dal bloğudur [61].

Akciğer grafisi, ASD’li hastada pulmoner semptomları değerlendirmek için çekilir. ASD'li hastalarda akciğer grafisi görünümü şant derecesine bağlıdır. Küçük ASD'leri olan hastalarda göğüs radyografisi tipik

olarak normaldir. Geniş soldan sağa şantı olan izole sekundum ASD'si olan hastalarda akciğer grafisi bulguları arasında kalp büyümesi ve pulmoner vaskülarite artışı bulunur Aynı zamanda genişlemiş truncus pulmonalis ve dalları ile sağ atrium ile ventrikül dilatasyonu görülür.



Şekil 4. Akciğer röntgeni, kalbin sağ tarafında (ok) artmış dışbükeylik ile orta derecede kardiyomegali gösteriyor. Geniş bir pulmoner çıkış yolu (ok) ve artmış pulmoner vaskülarite vardır. Bu bulgular geniş bir soldan sağa şant varlığı ile uyumludur [62]. (Şekiller *'A. G. W. Vick and L. I. Bezold, "Isolated atrial septal defects (ASDs) in children: Classification, clinical features, and diagnosis," 2020.'* den değiştirilmeden alınmıştır.)

MRI ve BT ise özellikle cerrahiden önce bulguların detaylı olarak değerlendirilmesini sağlar. ASD varlığı ve pulmoner venlerin bağlantısının ortaya konmasında, pulmoner/sistemik kan akımı oranının (Qp/Qs) hesaplanmasında bu değerlendirme yöntemleri kullanılabilir.

TANI

Prenatal tanı: Ekokardiyografi ile doğum öncesi saptama, ASD'nin tipine ve ekokardiyografın becerisine bağlıdır. Doğum öncesi şüphelenilen tüm ASD'leri doğrulamak için doğum sonrası ekokardiyografi önerilir.

- Primum ASD: Deneyimli fetal ekokardiyograflar (Seviye III Fetal Ultrason) tarafından yapılan prenatal ultrasonlar genellikle 18 ila 22. gebelik haftalarında fetüste primum ASD'leri teşhis edebilir.

- Secundum ASD:Normal fetüsün oldukça büyük bir patent foramen ovale (PFO) olması ve küçük ila orta boyutlu bir sekundum, fetal ekokardiyografi ile güvenilir bir şekilde tespit edilemez.

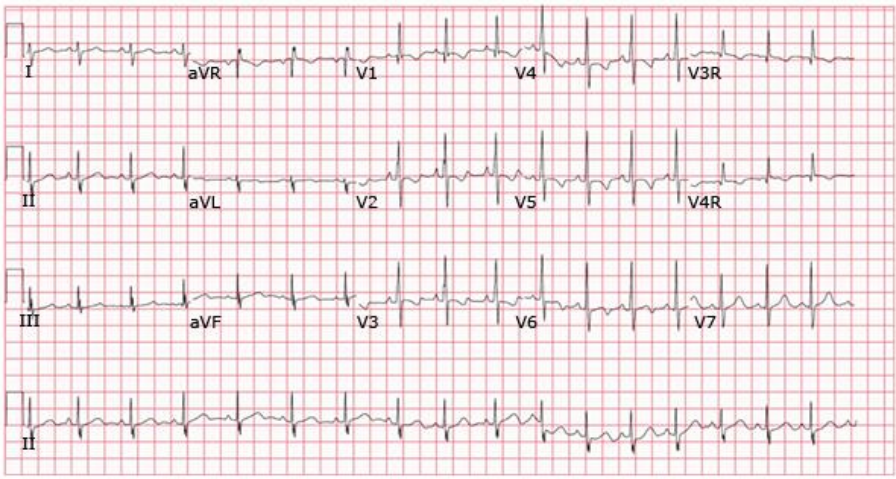
- Sinüs venozus ve koroner sinüs ASD: Deneyimli fetal ekokardiyograflar sinüs venozus ASD'lerini ve koroner sinüs ASD'lerini tespit edebilir

Postnatal tanı; Fizik muayene (sistolik ejeksiyon üfürüm ve ikinci kalp sesinin sabit çiftleşmesi) ve elektrokardiyogram (sağ dal bloğu) bulgularına dayanarak izole bir ASD'den klinik olarak şüphelenilebilir. Tanı ekokardiyografi ile doğrulanır.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, ASD tanısı için tercih edilir. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) genellikle sekundum ASD'lerin teşhisinde gold standarttır. Doppler akım ekokardiyografi ile şant hacmi, şant oranları ve pulmoner arter basınçları tahmin edilebilir [63]. Genellikle bir ASD'nin varlığını belirlemek ve genel boyutunu belirlemek için yeterli olsa da, sekundum ASD'lerin tedavilerinde anjiyokateter ile kapanması sırasında ASD sınırlarını tam olarak ölçmek için transözofageal ekokardiyografi (TEE) sıklıkla gereklidir [64].

TEE, ASD'lerin boyut ve konumunun ölçülmesinde sinüs venoz defektlerinin teşhisinde ve anormal venöz bağlantılar gibi diğer anormalliklerin değerlendirilmesinde genellikle TTE'den üstündür [62].



Şekil 5. 6 yaşındaki bir çocukta büyük bir sekundum atriyal septal defektin EKG'sidir.. Büyük sekundum atriyal septal defektlerde yaygın olarak görülen V1 derivasyonundaki sağ ventrikül hipertrofisi ve rSR' paterni vardır [62]. (Şekiller *'A. G. W. Vick and L. I. Bezold, "Isolated atrial septal defects (ASDs) in children: Classification, clinical features, and diagnosis," 2020.'* den değiştirilmeden alınmıştır.)

Kalp Kateterizasyonu ve Anjiyokardiyografi

Değerlendirme genellikle invaziv olmayan yöntemlerle yapılabildiğinden, ASD tanısı için nadiren invaziv kardiyak kateterizasyon gerekir. Bir ASD'nin varlığının kateterizasyon yoluyla belirlenmesi, aşağıda açıklanan birden çok bölgede oksijen içeriğinin örneklenmesini içerir; sağ atrium'dan alınan kan örneğinin oksijen satürasyonu VCI ve VCS'ye göre yüksekse ASD'den şüphelenilir. Bunun sebebi sol kalpten gelen oksijenize kan sağ kalpte oksijen satürasyonunu yükseltmesidir.

ASD değerlendirmesinde kardiyak kateterizasyon endikasyonları şunları içerir:

●Soldan sağa şant şiddetinin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilememiş olması durumunda.

●Önemli pulmoner hipertansiyon şüphesi olduğunda

●Özelliklesistemik hipertansiyonu olan erişkinlerde sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için

●Sekundum ASD'nin anjiyokateter ile kapatılıp sonucunun değerlendirilmesinde endikasyon vardır [65].

Ayrıca kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda şantın reversibilitesini değerlendirmek için kullanılabilir.

TEDAVİ

5mm'den küçük defektler

- Genellikle kendiliğinden kapanır

10 mm'den büyük defektler

- Genellikle medikal tedavi + girişimsel/cerrahi tedavi

ASD + aritmisi olan hastalara

- Ritm kontrolü + antikoagülan tedavi

Küçük ASD'si olan sağ kalp yetmezliği olmayan asemptomatik hastalar

- 2-3 yılda bir takip
- Transient iskemik atak (TIA) ya da stroke gelişmişse daha sık aralıklı takip ve tercihen cerrahi

Kapatma endikasyonları; pulmoner ve sistemik akımlar oranının ([Qp/Qs] >2:1) olması, stroke öyküsü ve sistemik desatürasyondur. Sağ ventrikül hipertrofisi ve defektin büyüklü üne göre ise zamanlamaya karar verilir.

1947-1955 yılları arasında pek çok cerrah, kendisinin ortaya koyduğu metodlarla ASD'yi kapatmaya çalışmışlardır. Gross "kuyu tekniği" ismini verdiği yöntemle atriumun içini görmeden, ASD'yi dikerek kapatmıştır. Daha sonra Lewis ve Swan, hipotermi altında geçici inflow oklüzyon uygulayarak ve defekti doğrudan görerek ASD'yi dikmişlerdir. 1953 yılında Gibbon, ilk defa ekstrakorporeal dolaşım ile ASD'yi kapatmıştır ve bugün de kullanılan yöntem budur.

Cerrahi

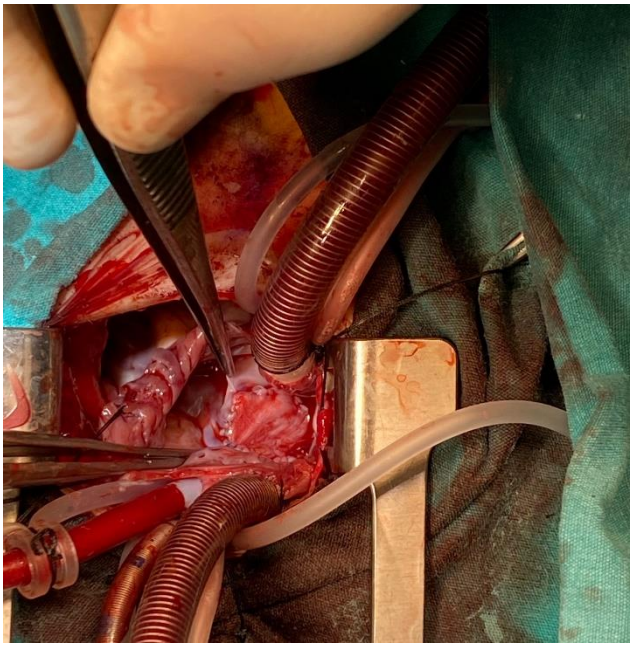
Sinüs venoz defektleri, koroner sinüs defektleri, primum ASD'leri ve kısmi anormal pulmoner venöz bağlantı dahil olmak üzere karmaşık konjenital lezyonları olan hastalar perkütan kapatma için aday değildir ve cerrahi düzeltme gerektirir. Ek olarak, kalp yetmezliği ile başvuran büyük sekundum defektleri olan bebekler genellikle perkütan kapama ile yeterince tedavi edilemez ve tipik olarak cerrahi düzeltmeye tabi tutulur.

Cerrahi onarım kardiyopulmoner baypas gerektirir. ASD onarımı için geleneksel cerrahi yaklaşım, medyan sternotomi yoluyla olmuştur. Bazı merkezlerde cerrahlar artık kesi boyutunu önemli ölçüde azaltan minimal invaziv yaklaşımlar kullanıyor. Ancak, bu yaklaşımlar mutlaka tüm ASD'ler için uygun değildir. Minimal invaziv cerrahi yaklaşımın uygulanabilirliği, spesifik hasta ASD anatomisine ve kurumsal cerrahi uzmanlığa bağlı olacaktır. (Bkz. "Yetişkinlerde atriyal septal defektlerin cerrahi ve perkütan kapatılması", "Minimal invaziv cerrahi" bölümü.)

Cerrahi kapatma genellikle perikardiyal veya Dakron yama kullanılarak yapılır. Küçük kusurlar genellikle doğrudan dikişle kapatılır. Bununla birlikte, büyük defektlerin sütür ile kapatılması atriyumun distorsiyonuna neden olabilir. Sinüs venöz defektlerinin onarımı, sağ pulmoner venöz dönüşü sol atriyuma ve sistemik venöz dönüşü sağ atriyuma yönlendirmek için bir yama yerleştirilmesini gerektirir [66].

Robotik cerrahi, ASD’nin tüm tipleri için uygulabilir bir yöntemdir. Dezavantajı pahalı olmasıdır. Ancak geleneksel yöntemlere göre minimal invaziv kalır.

Komplikasyonlar: Hastaların %25’inde görülür. Bunlar; Perikardiyal efüzyon, Plevral efüzyonlar, Aritmiler, KanamaPnömotoraks**,** Yara enfeksiyonu [67].



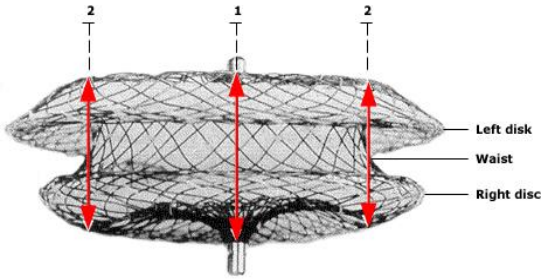
Şekil 6. Atriyal septal defekt'in perikardiyal yama ile kapatılması.

Perkütan trankateter cihaz ile ASD kapama

Perkütan ASD kapatma kardiyopulmoner baypas, sternotomi veya torakotomi ve atriyotomiyi önler ve mükemmel sonuçlar çıkarır. Sonuç olarak, bu yaklaşım, uygun anatomik özelliklere sahip küçük ve orta dereceli sekundum ASD'lerin kapatılması için birçok merkezde cerrahinin yerini büyük ölçüde almıştır [26]. Bireysel bir hastada perkütan kapatmanın uygulanabilirliği, büyük ölçüde spesifik sekundum ASD anatomisine ve kurumsal uzmanlığa bağlıdır. Daha büyük sekundum defektleri genellikle cerrahi olarak kapatılır, ancak 30 mm'nin üzerindeki defektler transkateter teknikle başarıyla kapatılmıştır. Perkütan kapatma ayrıca cihazı yeterli şekilde tutturmak ve koroner sinüs, sağ pulmoner venler, vena kava veya atriyoventriküler kapakların tıkanmasını önlemek için defekt çevresinde yeterli bir doku kenarı (en az 5 mm) gerektirir. Hasta yeterince büyükse (ideal olarak >20 kg) ve defektler arasındaki mesafe yeterliyse (en az 7 mm) birden fazla ASD'yi kapatmak için birden fazla cihazın yerleştirilmesi güvenli ve etkilidir [68]. Ancak, kriterler her bir kurumun uzmanlık düzeyine bağlı olarak merkezler arasında farklılık göstermektedir. Sinüs venozusu veya primum veya koroner sinüs ASD'si olan hastalarda veya büyük defektleri ve kalp yetmezliği olan bebeklerde perkütan kapama kullanılmamalıdır.

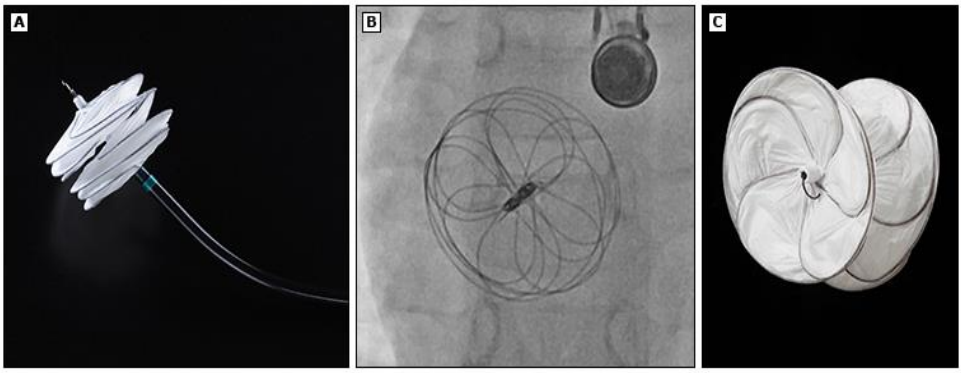
Amerika Birleşik Devletleri'nde, sekundum ASD'lerin perkütan kapatılması için ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan cihazlar şunları içerir [62], [69];

1-) Amplatzer Septal Oklüder



Şekil 7. Amplatzer Septal Oklüder [69]. (Şekiller ‘ *L. A. Latson, T. K. Jones, J. Jacobson, E. Zahn, and J. F. Rhodes, “Analysis of factors related to successful transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the HELEX septal occluder,” American Heart Journal, vol. 151, no. 5, 2006, doi: 10.1016/j.ahj.2006.01.005’* den değiştirilmeden alınmıştır.)

2-) Gore Cardioform Septal Oklüder (17 mm'ye kadar olan kusurlar için) (resim 1) ve ASD Oklüder (8 ila 35 mm arasındaki kusurlar için). Önceki cihaz (Gore HELEX) artık mevcut değil.



Şekil 8. Gore Cardioform Septal Oklüder. [69]. (Şekiller ‘ *L. A. Latson, T. K. Jones, J. Jacobson, E. Zahn, and J. F. Rhodes, “Analysis of factors related to successful transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the HELEX septal occluder,” American Heart Journal, vol. 151, no. 5, 2006, doi: 10.1016/j.ahj.2006.01.005’* den değiştirilmeden alınmıştır.)

3-) Cardio-Seal Septal Oklüzyon Sistemi ve onun yeni nesil versiyonu (Starflex), ikisi de artık mevcut değil.

Komplikasyonları; Perkütan ASD kapatma ile ilişkili periprosedürel komplikasyonlar arasında cihaz embolizasyonu veya malpozisyonu ve aritmiler (genellikle atriyal) bulunur [25-30]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 merkezde Amplatzer cihazı ile sekundum ASD uygulanan 1000 hastada (ortalama yaş 21±22 yıl) iki yıl boyunca takip edilen prospektif çok merkezli bir post-onay çalışmasında, hastaların yüzde 6,6'sında komplikasyonlar meydana geldi ve perikardiyal efüzyon (yüzde 3,1), migren baş ağrıları (yüzde 1,9), atriyal aritmi (yüzde 1,2), diğer ritim bozuklukları (yüzde 0,2), cihaz embolizasyonu (yüzde 0,6), kardiyak erozyon (yüzde 0,3) ve trombüs (yüzde 0,1). İşlem veya cihazla ilgili ölüm olmadı [70].

REFERANSLAR

[1] Littré E. Oeuvres Complètes D'Hippocrate [Hippocrates's Complete Works]. Vol 7. Paris: J. B. Baillère, 1851. French.

[2] Laënnec RTH. A Treatise on the Diseases of the Chest in Which They Are Described According to Their Anatomical Characters and Their Diagnosis. Translated by John Forbes. London: T and G Underwood; 1821:25

[3] Harvey W. Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus [The anatomical exercises of Dr. William Harvey concerning the motion of the heart and blood]. Translated and annotated by Chauncey D. Leake. Springfield: Charles C. Thomas; 1928:49. French

[4] C. von Rokitansky, *Die Defecte der Scheidewände des Herzens: patholog-anatomische Abhandlung*. Braumüller, 1875.

[5] M. L. Rigby, "The era of transcatheter closure of atrial septal defects: Editorial," *Heart*, vol. 81, no. 3. 1999. doi: 10.1136/hrt.81.3.227.

[6] Kutsal A., "Atriyal Septal Defekt," in *Kalp ve Damar Cerrahisi, 1. Cilt*, 1st ed., Enver D., Ed. Edirne: Çapa Tıp Kitabevi ve Yayıncılık Hizmetleri, 2004, pp. 327–337.

[7] T. D. King, S. L. Thompson, C. Steiner, and N. L. Mills, "Secundum Atrial Septal Defect: Nonoperative Closure During Cardiac Catheterization," *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, vol. 235, no. 23, 1976, doi: 10.1001/jama.1976.03260490024013.

[8] W. J. Rashkind, "Transcatheter treatment of congenital heart disease," *Circulation*, vol. 67, no. 4, 1983, doi: 10.1161/01.CIR.67.4.711.

[9] J. E. Lock *et al.*, "Transcatheter closure of atrial septal defects. Experimental studies," *Circulation*, vol. 79, no. 5, 1989, doi: 10.1161/01.CIR.79.5.1091.

[10] T. King, N. Mills, and N. King, "A history of ASD closure," *Cardiac Interventions Today*, 2010.

[11] F. J. Lewis and M. Taufic, "Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case," *Surgery*, vol. 33, no. 1, 1953, doi: 10.5555/uri:pii:0039606053900579.

[12] J. H. GIBBON, "Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery.," *Minnesota medicine*, vol. 37, no. 3, 1954.

[13] F. M. Filipoiu, "The Specific Development Period," in *Atlas of Heart Anatomy and Development*, 2014. doi: 10.1007/978-1-4471-5382-5_2.

[14] M. F. J. Buijtendijk, P. Barnett, and M. J. B. van den Hoff, "Development of the human heart," *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, vol. 184, no. 1, 2020, doi: 10.1002/ajmg.c.31778.

[15] S. Standring, Ed., "Development Of The Heart and Circulation," in *Gray's Anatomy*, 42nd ed., London: Elsevier, 2021, pp. 208–232.

[16] C. A. Rojas *et al.*, "Embryology and developmental defects of the interatrial septum," *American Journal of Roentgenology*, vol. 195, no. 5, 2010, doi: 10.2214/AJR.10.4277.

[17] F. Zampieri, G. Thiene, C. Basso, and A. Zanatta, "The three fetal shunts: A story of wrong eponyms," *J. Anat.*, vol. 238, no. 4, 2021, doi: 10.1111/joa.13357.

[18] F. A. and G. A., "Physiology of the fetal and transitional circulation," *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 20, no. 4, 2015.

[19] B. H. De and H. J.E., "The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis," *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 46, no. 1, 2006.

[20] M. Midgett and S. Rugonyi, "Congenital heart malformations induced by hemodynamic altering surgical interventions," *Frontiers in Physiology*, vol. 5 JUL, 2014, doi: 10.3389/fphys.2014.00287.

[21] K. K. Linask, M. Han, and N. J. M. Bravo-Valenzuela, "Changes in vitelline and utero-placental hemodynamics: Implications for cardiovascular development," *Frontiers in Physiology*, vol. 5, no. Nov. 2014. doi: 10.3389/fphys.2014.00390.

[22] A. M. Rudolph, "Congenital cardiovascular malformations and the fetal circulation," *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, vol. 95, no. 2. 2010. doi: 10.1136/adc.2007.128777.

[23] P. J. Murphy, "The fetal circulation," *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, vol. 5, no. 4, pp. 107–12, 2005.

[24] S. Bhatia, A. Qasim, A. K. Jiwani, and A. M. Aly, "Benign Structures Mimicking Right Atrial Masses on Prenatal Ultrasound," *Case Reports in Pediatrics*, vol. 2021, 2021, doi: 10.1155/2021/8889941.

[25] T. Kiserud and G. Acharya, "The fetal circulation," *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*, vol. 24, no. 13, pp. 1049–1059, 2004.

[26] B. Meier and J. E. Lock, "Contemporary management of patent foramen ovale," *Circulation*, vol. 107, no. 1. 2003. doi: 10.1161/01.CIR.0000046073.34261.C1.

[27] S. Homma and R. L. Sacco, "Patent foramen ovale and stroke," *Circulation*, vol. 112, no. 7. 2005. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524371.

[28] Y. C. Hung, J. L. Yeh, and J. H. Hsu, "Molecular mechanisms for regulating postnatal ductus arteriosus closure," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 7. 2018. doi: 10.3390/ijms19071861.

[29] F. Coceani and B. Baragatti, "Mechanisms for Ductus Arteriosus Closure," *Seminars in perinatology*, vol. 36, no. 2, pp. 92–97, 2012.

[30] Kaplan A and Elhan A, "Dolaşım Sistemi," in *Anatomi*, 6th ed., Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2016, pp. 16–17.

[31] M. HOLT and S. ORAM, "Familial heart disease with skeletal malformations.," *British heart journal*, vol. 22, 1960, doi: 10.1136/hrt.22.2.236.

[32] Schott Jj *et al.*, "Congenital Heart Disease Caused By Mutations In the Transcription Factor Nkx2-5," *Science*, vol. 281, no. 5373, 1998.

[33] V. Garg *et al.*, "GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5," *Nature*, vol. 424, no. 6947, 2003, doi: 10.1038/nature01827.

[34] A. M. Menillo, L. Lee, and A. L. Pearson-Shaver, "Atrial Septal Defect (ASD)," 2018.

[35] Y. Feng *et al.*, "Maternal lifestyle factors in pregnancy and congenital heart defects in offspring: review of the current evidence," *Italian journal of pediatrics*, vol. 40. 2014. doi: 10.1186/s13052-014-0085-3.

[36] R. A. Newbury-Ecob, R. Leanage, J. A. Raeburn, and I. D. Young, "Holt-Oram syndrome: A clinical genetic study," *Journal of Medical Genetics*, vol. 33, no. 4, 1996, doi: 10.1136/jmg.33.4.300.

[37] W. Steinbrunn, K. E. Cohn, and A. Selzer, "Atrial septal defect associated with mitral stenosis. The Lutembacher syndrome revisited," *The American Journal of Medicine*, vol. 48, no. 3, 1970, doi: 10.1016/0002-9343(70)90059-8.

[38] P. S. Rao, "Management of congenital heart disease: State of the art—part ii—cyanotic heart defects," *Children*, vol. 6, no. 4. 2019. doi: 10.3390/children6040054.

[39] J. Tianxiao, "Etiology of Atrial Septal Defect," *Frontiers in Medical Science ResearcH*, vol. 2, no. 2, 2020.

[40] H. Nashat *et al.*, "Atrial septal defects and pulmonary arterial hypertension," *Journal of Thoracic Disease*, vol. 10. 2018. doi: 10.21037/jtd.2018.08.92.

[41] E. A. Bradley and A. N. Zaidi, "Atrial Septal Defect," *Cardiology Clinics*, vol. 38, no. 3. 2020. doi: 10.1016/j.ccl.2020.04.001.

[42] N. Naqvi, K. P. McCarthy, and S. Y. Ho, "Anatomy of the atrial septum and interatrial communications," *Journal of Thoracic Disease*, vol. 10. 2018. doi: 10.21037/jtd.2018.02.18.

[43] R. H. Anderson, T. J. Mohun, and N. A. Brown, "Clarifying the morphology of the ostium primum defect," *Journal of Anatomy*, vol. 226, no. 3, 2015, doi: 10.1111/joa.12272.

[44] C. H. A. Jost *et al.*, "Sinus venosus atrial septal defect: Long-term postoperative outcome for 115 patients," *Circulation*, vol. 112, no. 13. 2005. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.493775.

[45] S. Kivistö, H. Hänninen, and M. Holmström, "Partial anomalous pulmonary venous return and atrial septal defect in adult patients detected with 128-slice multidetector computed tomography," *Journal of Cardiothoracic Surgery*, vol. 6, no. 1, 2011, doi: 10.1186/1749-8090-6-126.

[46] A. P. Iyer, K. Somanrema, S. Pathak, P. Y. Manjunath, S. Pradhan, and S. Krishnan, "Comparative study of single- and double-patch techniques for sinus venosus atrial septal defect with partial anomalous pulmonary venous connection," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 133, no. 3, 2007, doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.08.076.

[47] R. A. Gustafson, H. E. Warden, and G. F. Murray, "Partial anomalous pulmonary venous connection to the superior vena cava," *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 60, no. SUPPL. 3, 1995, doi: 10.1016/0003-4975(95)00854-3.

[48] H. E. Warden, R. A. Gustafson, T. J. Tarnay, and W. A. Neal, "An Alternative Method for Repair of Partial Anomalous Pulmonary Venous

Connection to the Superior Vena Cava," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 38, no. 6, 1984, doi: 10.1016/S0003-4975(10)62317-X.

[49] A. G. Rose, C. B. Beckman, and J. E. Edwards, "Communication between coronary sinus and left atrium," *British Heart Journal*, vol. 36, no. 2, 1974, doi: 10.1136/hrt.36.2.182.

[50] M. X. Xie *et al.*, "Coronary sinus septal defect (unroofed coronary sinus): Echocardiographic diagnosis and surgical treatment," *International Journal of Cardiology*, vol. 168, no. 2, 2013, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.113.

[51] A. T. Yilmaz *et al.*, "Partially unroofed coronary sinus syndrome with persistent left superior vena cava, absent right superior vena cava and right-sided pericardial defect," *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, vol. 10, no. 11, 1996, doi: 10.1016/S1010-7940(96)80410-6.

[52] A. J. Torres, "Hemodynamic assessment of atrial septal defects," *Journal of Thoracic Disease*, vol. 10. 2018. doi: 10.21037/jtd.2018.02.17.

[53] H. D. Allen, R. E. Shaddy, D. J. Penny, T. F. Feltes, and F. Cetta, *Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: Including the fetus and young adult: Ninth edition*, vol. 1–2. 2016. doi: 10.1161/circ.104.24.e139.

[54] S. Masutani and H. Senzaki, "Left ventricular function in adult patients with atrial septal defect: Implication for development of heart failure after transcatheter closure," *Journal of Cardiac Failure*, vol. 17, no. 11. 2011. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.07.003.

[55] G. Webb and M. A. Gatzoulis, "Atrial septal defects in the adult: Recent progress and overview," *Circulation*, vol. 114, no. 15, 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592055.

[56] L. Le Gloan, A. Legendre, L. Iserin, and M. Ladouceur, "Pathophysiology and natural history of atrial septal defect," *Journal of Thoracic Disease*, vol. 10. 2018. doi: 10.21037/jtd.2018.02.80.

[57] H. Rostad and S. Sörland, "A trial septal defect of secundum type in patients under 40 years of age: A review of 481 operated cases. Symptoms, signs, treatment and early results," *Scandinavian Cardiovascular Journal*, vol. 13, no. 2. 1979. doi: 10.3109/14017437909100977.

[58] R. L. Geggel, "Clinical Detection of Hemodynamically Significant Isolated Secundum Atrial Septal Defect," *The Journal of Pediatrics*, 2017, doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.037.

[59] R. Andrews, R. Tulloh, A. Magee, and D. Anderson, "Atrial septal defect with failure to thrive in infancy: Hidden pulmonary vascular disease?," *Pediatric Cardiology*, vol. 23, no. 5, 2002, doi: 10.1007/PL00021008.

[60] R. D. Mainwaring, H. Mirali-Akbar, J. J. Lamberti, and J. W. Moore, "Secundum-type atrial septal defects with failure to thrive in the first year of life," *Journal of Cardiac Surgery*, vol. 11, no. 2, 1996, doi: 10.1111/j.1540-8191.1996.tb00024.x.

[61] H. Muta *et al.*, "Incidence and clinical features of asymptomatic atrial septal defect in school children diagnosed by heart disease screening," *Circulation Journal*, vol. 67, no. 2, 2003, doi: 10.1253/circj.67.112.

[62] A. G. W. Vick and L. I. Bezold, “Isolated atrial septal defects (ASDs) in children: Classification, clinical features, and diagnosis,” 2020.

[63] C. Shub *et al.*, “Sensitivity of two-dimensional echocardiography in the direct visualization of atrial septal defect utilizing the subcostal approach: Experience with 154 patients,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 2, no. 1, 1983, doi: 10.1016/S0735-1097(83)80385-4.

[64] J. S. Seo *et al.*, “Effect of atrial septal defect shape evaluated using three-dimensional transesophageal echocardiography on size measurements for percutaneous closure,” *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 25, no. 10, pp. 1031–1040, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.echo.2012.07.017.

[65] A. L. Chambault *et al.*, “Transcatheter versus surgical closure of atrial septal defects: A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes,” *Cardiology in the Young*. 2021. doi: 10.1017/S1047951121004583.

[66] R. A. Hopkins, A. A. Bert, B. Buchholz, K. Guarino, and M. Meyers, “Surgical patch closure of atrial septal defects,” *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 77, no. 6, 2004, doi: 10.1016/j.athoracsur2003.10.105.

[67] D. A. Jones, D. J. Radford, and P. G. Pohlner, “Outcome following surgical closure of secundum atrial septal defect,” *Journal of Paediatrics and Child Health*, vol. 37, no. 3, 2001, doi: 10.1046/j.1440-1754.2001.00659.x.

[68] Q. L. Cao, W. Radtke, F. Berger, W. Zhu, and Z. M. Hijazi, “Transcatheter closure of multiple atrial septal defects. Initial results and value of two- and three-dimensional transoesophageal echocardiography,” *European Heart Journal*, vol. 21, no. 11, 2000, doi: 10.1053/euhj.1999.1909.

[69] L. A. Latson, T. K. Jones, J. Jacobson, E. Zahn, and J. F. Rhodes, “Analysis of factors related to successful transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the HELEX septal occluder,” *American Heart Journal*, vol. 151, no. 5, 2006, doi: 10.1016/j.ahj.2006.01.005.

[70] D. R. Turner, C. Y. Owada, C. J. Sang, M. Khan, and D. S. Lim, “Closure of Secundum Atrial Septal Defects With the AMPLATZER Septal Occluder: A Prospective, Multicenter, Post-Approval Study,” *Circulation. Cardiovascular interventions*, vol. 10, no. 8, 2017, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004212.

Yapı Malzemelerinden Salınan Radon Konsantrasyonu ve Radyolojik Etkinin Hesaplanma Yöntemi

Halime ERZEN YILDIZ[1*]

[1]Tıbbi Teknikler ve Hizmetler Bölümü / Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Türkiye
[*]halimeyildiz@yyu.edu.tr

ÖZET

Radon, ^{238}U radyoaktif bozunma zincirlerinde bir ara adım olarak doğal olarak oluşan gözle görülmeyen, renksiz, tatsız, kokusuz, radyoaktif bir gazdır. Doğal radyasyon etkisinin yaklaşık %50'si radon gazı ve onun kısa ömürlü ürünlerinden kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda bina materyallerinde de uranyum ve radyum bulunması nedeniyle bina içi atmosferinde zamanla radon birikimi söz konusudur. Radon riski algısı, genel popülasyonda akciğer kanserinin ortaya çıkmasında sigaradan sonra ikinci sebep olması nedeniyle bilimsel açıdan ilgi çekicidir. İnsanlar zamanlarının neredeyse %80'ini kapalı alanda geçirdikleri için iç mekan radon gazı aktivitesinin belirlenmesi, bundan alınan dozun hesaplanması, radona ilişkin farkındalığın arttırılması onun zararlarına karşı alınabilecek tedbirler açısından önemlidir. "Kapalı Kutu Tekniği" kullanılarak yapılan radon ekshalasyon ölçümü dünya çapında ve ulusal düzeyde birçok araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir. Ölçüm için LR-115 tip II plastik iz dedektörleri kullanılır. LR-115 dedektör filmi esas olarak 1.7 ila 4.8 MeV arasında değişen enerjiye sahip alfa parçacıklarını tespit eder. Filmler toplam 120 günlük bir süre boyunca bekletilir. Kimyasal kazıma işleminden sonra film üzerindeki radon izleri mikroskop altında sayılır. İz sayılarından yararlanılarak radon konsantrasyonları hesaplanır. Ayrıca radon konsantrasyonuna bağlı iç mekan radyolojik risk hesaplaması da yapılabilmektedir. Yapı malzemelerinde radon ekshalasyon oranının hesaplanması, olası radyolojik tehlikelerin ve insan sağlığına yönelik risklerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi için önemlidir. Sonuç olarak, radondan kaynaklanan sağlık riski kümülatiftir ve akciğer kanserine yakalanma riski, radona maruziyetin azaltılmasıyla düşürülebilir. Yapı malzemelerinde radon ekshalasyon oranının hesaplanması toplumda hangi tür yapı malzemelerinin en güvenli şekilde kullanılacağı ve hangilerinin kısıtlanması gerektiği konusunda farkındalığı arttıracaktır. Toplum üyeleri için medya, kamuya açık konferanslar ve kitlesel kampanyalar yoluyla daha fazla farkındalık oluşturmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler – Ekshalasyon Oranı, İç Mekan, Radon, Radyolojik Etki, Radyum.

GİRİŞ

Radon, ^{238}U radyoaktif bozunma zincirlerinde bir ara adım olarak doğal olarak oluşan gözle görülmeyen, renksiz, tatsız, kokusuz, radyoaktif bir gazdır. Uranyum tüm kaya ve topraklarda bulunduğundan radon gazı da her yerde mevcuttur ve yerel jeolojiye bağlı olarak değişkenlik gösterir. Doğal radyasyon etkisinin yaklaşık %50'si radon gazı ve onun kısa ömürlü ürünlerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 1). Aynı zamanda bina

materyallerinde de uranyum ve radyum bulunması nedeniyle bina içi atmosferinde zamanla radon birikimi söz konusudur [1]- [2].

Şekil 1 Radonun bozunum ürünleri [3]

1988'de Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), radon ve onun bozunma ürünlerinin 1. Grup kanserojen maddeler listesinde yer aldığını belirtmiştir. Radon riski algısı, genel popülasyonda akciğer kanserinin ortaya çıkmasında sigaradan sonra ikinci sebep olması nedeniyle bilimsel açıdan ilgi çekicidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya çapında akciğer kanseri ölümlerinin %3 ila 14'ünün radona maruziyetten kaynaklandığını tahmin etmektedir [4]-[5].

Radon inert bir gaz olmasına rağmen radon kızları olarak da bilinen onun bozunum ürünleri havadaki aerosollara yapışır ve solunduğunda bronşlara ve akciğerler yerleşirler. Burada radyoaktif parçalanmaya uğrar ve alfa emisyonuna neden olarak akciğer kanserinin gelişmesine yol açabilirler [6]. ABD''nde yapılan vaka kontrol çalışmaları, konut radonunda her 100 Bqm-3 artışın akciğer kanseri riskini %11 arttığını göstermiştir [7].

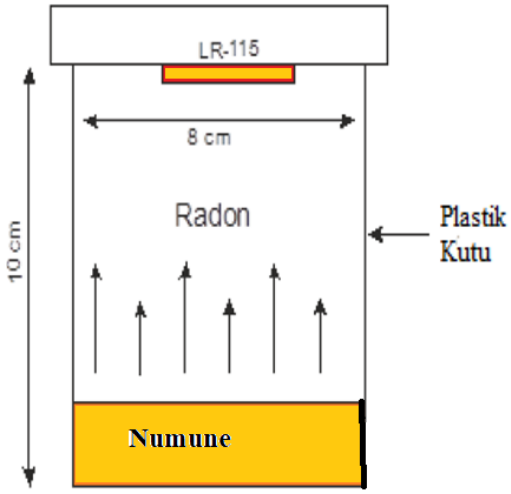
Birçok ülke, radon konsantrasyon seviyelerinin belirli eşik değerleri aşmamasını sağlamak için düzenlemeler veya tavsiyeler yayınlamıştır. DSÖ iç mekan radonundan kaynaklanan sağlık risklerini en aza indirmek için 100 Bqm^{-3} referans seviyesi önermiştir. Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICRP), iç mekan radon seviyelerinin makul düzeydeki seviyelere düşürülmesini tavsiye etmektedir ve 2,7 ile 8 pCi/L (100–300 Bqm^{-3}) arasında değişen bir referans seviyesi belirlemiştir [8]. Yıllık etkin doz değerleri, Ulusal Radyasyon Koruması ve Ölçümleri Konseyi tarafından önerilen etkin doz sınır değeri 1-5 mSv/y'dir [9].

İnsanlar zamanlarının neredeyse %80'ini kapalı alanda geçirdikleri için iç mekan radon gazı aktivitesinin belirlenmesi, bundan alınan dozun hesaplanması, radona ilişkin farkındalığın arttırılması onun zararlarına karşı alınabilecek tedbirler açısından önemlidir.

MATERYAL VE YÖNTEM

A. Numunelerin Hazırlanması ve Alfa İz Sayımı

Yapı malzemesi numuneleri taneciklere ezilir, kurutulur, homojenize edilir ve silindirik kaplara yerleştirilir. Örneklerdeki ^{226}Ra ve ^{222}Rn arasında seküler dengeye ulaşmak için 4 hafta boyunca bekletilir. Radon konsantrasyonu ve ekshalasyon oranı, toplanan örnekler için "Kapalı kutu tekniği" kullanılarak ölçümler yapılır (Şekil 2). Radon gazının kaçmasını önlemek için silindirik kapların etrafı iyice bantlanır. LR-115 tip II plastik iz dedektörleri 2x2cm^2 olarak filmin duyarlı yüzeyi yapı malzemesini görecek şekilde silindirik kabın iç yüzeyine yapıştırılır. LR-115 dedektör filmi esas olarak 1.7 ila 4.8 MeV arasında değişen enerjiye sahip alfa parçacıklarını tespit eder. Filmler toplam 120 günlük bir süre boyunca bekletilir. Daha sonra filmlerde kaydedilen alfa izlerinin mikroskop altında sayılabilmesi için kimyasal kazıma işlemi yapılır. Bunun için filmler manyetik ısıtıcıda, 100dak boyunca 60^0 C sabit sıcaklıkta 2.5 N NaOH (sodyum hidroksit) solüsyonunda kimyasal olarak aşındırılır. Akabinde filmler 20dak distile suda durulanır ve kurumaya bırakılır. 400 objektifli bir optik mikroskop kullanılarak, cm^2 başına izler sayılır. Böylece iz yoğunluğu iz/cm^2 biriminde hesaplanır [10].



Şekil 2 Radon Ekshalasyon Oranının Ölçümü İçin Deneysel Düzenek [11]

B. Radyum ve Radon Konsantrasyonu Hesaplanması

Yapı malzemelerindeki radyum konsantrasyonu Eşitlik 1 ile hesaplanır [12]:

$$C_{Radyum} = \frac{\rho h A}{k_f T_{eff} M} \qquad (1)$$

Burada C_{Radyum} toprak örneğinin etkin radyum içeriğini (Bq kg^{-1}), ρ iz yoğunluğunu, A şişenin kesit alanını, h dedektör ile toprak örneğinin üst yüzeyi arasındaki mesafeyi, k_f kalibrasyon faktörünü ifade eder. T_{eff} ise etkin ışınlanma süresidir ve aşağıdaki eşitlik ile hesaplanır [11]:

$$T_{eff} = \left[\!\left[T - \frac{1}{\lambda_{Rn}}\left(1 - e^{-\lambda_{Rn} T}\right) \right]\!\right] \qquad (2)$$

Burada λ_{Rn} ^{222}Rn"nin bozunma sabiti, T ise gerçek ışınlanma süresidir. Yapı malzemelerinden kaynaklanan iç mekan radon aktivitesi iz yoğunluğu ve kalibrasyon faktörü hesaba katılarak aşağıdaki denklem ile hesaplanır [13]:

$$C_{Rn} = \frac{\rho}{k_f} \qquad (3)$$

Burada C_{Rn} (Bqm^{-3}) radon aktivitesi, ρ ($izcm^{-2}gün^{-1}$) film üzerindeki net iz yoğunluğu ve $k_f = 0.0514$ ($izcm^{-2}gün^{-1}Bq^{-1}m^3$) kalibrasyon faktörüdür.

C. Radon Ekshalasyon Oranlarının Hesaplanması

"Kapalı Kutu Tekniği" kullanılarak yapılan radon ekshalasyon ölçümü dünya çapında ve ulusal düzeyde birçok araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir ve literatürde kapsamlı veriler mevcuttur. Kumar ve Singh tarafından yapılan çalışmada bazı yapı malzemelerinde radon ekshalasyon oranına bakılmış, küle ve yüzey ekshalasyon hızının maksimum değerleri sırasıyla15.24mBq/kgh ve 506.6mBq/m^2h olarak kireçtaşında bulunmuştur [14]. Birim alan, birim kütle ve birim zaman başına radon emisyonuna ekshalasyon oranı denir. Malzemedeki radyum konsantrasyonu, malzemeden radonun yayılma faktörü, malzemenin gözenekliliği ve yoğunluğu, malzemedeki radonun difüzyon katsayısı ekshalasyon oranını etkileyen faktörlerdir. Yapı malzemelerinde radon ekshalasyon oranının hesaplanması, olası radyolojik tehlikelerin ve insan sağlığına yönelik risklerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi için önemlidir [12].

Radon yüzey ve kütle ekshalasyon oranları sırasıyla eşitlik 4 ve eşitlik 5 de verilmiştir [10]:

$$E_S(Bqm^{-2}h^{-1}) = \frac{CV\lambda/A}{\left[\!\left[T-\frac{1}{\lambda_{Rn}}\left(1-e^{-\lambda_{Rn}T}\right)\right]\!\right]} \tag{4}$$

$$E_M(Bqkg^{-1}h^{-1}) = \frac{CV\lambda/M}{\left[\!\left[T-\frac{1}{\lambda_{Rn}}\left(1-e^{-\lambda_{Rn}T}\right)\right]\!\right]} \tag{5}$$

Burada E_S, radon yüzey ekshalasyon oranı, E_M, kütle ekshalasyon oranı, C, LR-115 dedektörüyle ölçülen entegre radon maruziyetidir ($Bqm^{-3}h$); V, kapalı kutudaki havanın etkin hacmidir; λ_{Rn}, radon için bozunma sabiti (h^{-1}); T, ışınlanma süresidir (h); A, kapalı kutudaki numunenin yüzey alanıdır (m^2) ve M, numunenin kütlesidir (kg).

D. Radyolojik Etki'nin Hesaplanması

Yıllık etkin doz eşdeğeri (D_{etkin}), UNSCEAR (Birleşmiş Milletler Atomik Radyasyonun Etkileri Bilimsel Komitesi)'ın önerdiği 9 nSv/($Bqhm^{-3}$) dönüşüm faktörü kullanılarak radon konsantrasyonlarından hesaplanır. Yılda 7000 saat kapalı alan (yüzde 80'lik bir kapalı alan doluluk faktörü) ve 0.4'lük bir denge faktörü varsayıldığında, bir yıllık radon maruziyeti için etkin doz eşitlik 6 kullanılarak hesaplanabilir [9]:

$$D_{etkin} = \epsilon\, f_{Rn}\, T\, C_{Rn} \tag{6}$$

Burada, f_{Rn} dönüşüm faktörünü, T, kapalı alanda geçirilen zamanı (7000 saat/yıl), ϵ denge faktörünü ve C_{Rn} radon konsantrasyonunu ifade eder.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Spesifik özellikleri nedeniyle radon tehlikesi belirsiz olarak algılanır ve kolayca hafife alınır. Bu nedenle, toplum üyeleri için medya, kamuya açık konferanslar ve kitlesel kampanyalar yoluyla daha fazla farkındalık oluşturmaya ihtiyaç vardır; bu da populasyonun iç mekandaki potansiyel radona maruz kalma riski konusunda daha iyi kararlar almalarını ve kapalı alan radonunu azaltıcı önlemleri almalarını sağlayacaktır. Radon eğitim kampanyaları evdeki duman ve karbon monoksit dedektörlerinin radonu tespit edemediğini vurgulamalıdır. Avrupa'da dijital radon dedektörleri, birçok ev sahibinin erişebileceği fiyatlarda mevcuttur.

Radondan kaynaklanan sağlık riski kümülatiftir ve akciğer kanserine yakalanma riski, radona maruziyetin azaltılmasıyla düşürülebilir. EPA (Uluslararası Çevre Koruma Ajansı), iç mekan radon seviyesi dört pikokurinin (pCi/L) üzerinde olan ev sahiplerine azaltım önlemleri almalarını tavsiye etmiştir [15].

Evlerde radon testi yapılmalı ve hatta ev gayrimenkul işlemlerinin gerekli bir unsuru olmalıdır. Yapı malzemelerinde radon ekshalasyon oranının hesaplanması toplumun hangi tür yapı malzemelerinin en güvenli şekilde kullanılacağı ve hangilerinin kısıtlanması gerektiği konusunda farkındalığı arttıracaktır.

KAYNAKLAR

[1] A. Neri, C. McNaughton, B. Momin, M. Puckett, & M. S. Gallaway. *Measuring public knowledge, attitudes, and behaviors related to radon to inform cancer control activities and practices*. Indoor Air, *28*(4), 604-610. 2018.

[3] Türkiye Atom Enerji Kurumu (TAEK). *Kapalı Ortamlarda Radon ve Yapı Malzemelerindeki Radyoaktiviteye İlişkin Kılavuz.* Webim.ndk.gov.tr Erişim Tarihi:15.12.2024.

[2] M. Polat, & D. Sarıtaş. *Lise öğrencilerinin radon gazına yönelik farkındalıklarının bazı değişkenler açısından incelenmesi: Nevşehir İli Örneği*. Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 12(1), 2016.

[4] D. Pacella, F. Loffredo, & M. *Quarto Knowledge, risk perception and awareness of radon risks: A Campania region survey.* Journal of Radiation Research and Applied Sciences, *16*(4), 100721, 2023.

[5] L. Cori, O. Curzio, G. Donzelli, E. Bustaffa, & F. Bianchi. *A systematic review of radon risk perception, awareness, and knowledge: risk communication options*. Sustainability, 14(17), 10505, 2022.

[6] C. J. Kennedy, C. K. Probart, & S. M. Dorman. *The relationship between radon knowledge, concern and behavior, and health values, health locus of control and preventive health behaviors*. Health education quarterly, *18*(3), 319-329, 1991.

[7] N. Vogeltanz-Holm & G. G. Schwartz. *Radon and lung cancer: What does the public really know?* Journal of environmental radioactivity, 192, 26-31, 2018.

[8] C. Cronin, M. Trush, W. Bellamy, J. Russell, & P. Locke. *An examination of radon awareness, risk communication, and radon risk reduction in a Hispanic community.* International journal of radiation biology, 96(6), 803-813, 2020.

[9] F. Shoqwara, N. Dwaikat & G. Saffarini. *Measurement of radon exhalation rate from building materials.* Res Rev J Physics, 2(1), 10-19, 2013.

[10] M. Y. Shoeib & K. M Thabayneh. *Assessment of natural radiation exposure and radon exhalation rate in various samples of Egyptian building materials*. Journal of Radiation Research and Applied Sciences, 7(2), 174-181, 2014.

[11] A. Kuş. *Sakarya İli Toprak Örneklerinde Doğal Radyasyon Düzeyinin Belirlenmesi ve Radon Yayılım Hızlarının Ölçülmesi (Yüksek Lisans Tezi).* Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. 2017.

[12] P. Bala, V. Kumar & R. Mehra. *Measurement of radon exhalation rate in various building materials and soil samples*. Journal of earth system science, 126, 1-8, 2017.

[13] E. Tabar. *Radon ölçümünde kullanılan LR-115 tip-II dedektörlerinin kalibrasyonu*. Sakarya University Journal of Science (SAUJS)/Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 21(3), 2017.

[14] A. Kumar & S. Singh. *Radon exhalation studies in building materials using solid-state nuclear track detectors.* Pramana, 62, 143-146, 2004.

[15] D. T. Esan, R. I Obed, O. T. Afolabi, M. K Sridhar, B. B. Olubodun, & C. *Ramos. Radon risk perception and barriers for residential radon testing in Southwestern Nigeria.* Public Health in Practice, 1, 100036, 2020.

Çene Kemiklerinin Psödokistik Lezyonları

Birdal AYKUT[1]
Birsay GÜMRÜ[2]
Şebnem ERÇALIK YALÇINKAYA[3]

1- Arş. Gör. Dt.; Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı. birdal.aykut@marmara.edu.tr ORCHID No: 0009-0004-7847-9127
2- Prof. Dr.; Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı. bgumru@marmara.edu.tr ORCHID No: 0000-0002-7734-4755
3- Prof. Dr.; Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı. sebnemy@marmara.edu.tr ORCHID No: 0000-0003-2924-1935

ÖZET

Psödokistler, çene kemiklerinde epitel ile kaplı olmayan, genellikle asemptomatik seyreden ve rutin dental muayeneler sırasında radyografik incelemelerle tesadüfen tespit edilen lezyonlardır. Bu grupta başlıca basit kemik kistleri, anevrizmal kemik kistleri ve Stafne kemik defekti yer almakta olup, etiyoloji ve patogenezleri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Psödokistlerin tanısı, klinik ve radyolojik bulguların dikkatlice değerlendirilmesiyle konulmakta, gerekli durumlarda cerrahi müdahale veya biyopsi yapılabilmektedir. Tedavi genellikle konservatif olup, lezyonun klinik takibi yeterli olabilir. Ayırıcı tanıda çenelerdeki diğer lezyonlarla karıştırılma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Psödokistlerin doğru tanısı, gereksiz cerrahi müdahalelerden kaçınılması ve uygun tedavi planının belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bölümde, çene kemiklerinde görülen psödokistik lezyonların etiyoloji ve epidemiyolojisi, klinik ve radyografik özellikleri, histopatolojik bulguları ve tedavi yaklaşımları ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler – Psödokist, Basit Kemik Kisti, Anevrizmal Kemik Kisti, Stafne Kemik Defekti, Etiyoloji, Tanı, Tedavi.

GİRİŞ

Çene kemiklerinde kist olarak adlandırılan, ancak epitel ile kaplı olmayan lezyonlar "psödokist" olarak tanımlanmaktadır. Basit kemik kisti ve anevrizmal kemik kisti, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 1992 yılında yayımlanan sınıflandırmasında "neoplazmalar ve kemikle ilişkili diğer lezyonlar" başlığı altında yer alırken, 2017 sınıflandırmasında "dev hücreli lezyonlar ve kemik kistleri" kategorisine dahil edilmiştir. Literatürde bazı kaynaklarda Stafne kemik kavitesi psödokist olarak tanımlanmasına rağmen, DSÖ tarafından herhangi bir sınıflandırmaya dahil edilmemiştir (Barrios-Garay, Agudelo-Sánchez, Aguirre-Urizar, ve Gay-Escoda, 2021; Wang, Tang, Li, ve Chen, 2023:87).

1. Basit Kemik Kisti

Basit kemik kistleri (BKK); ilk olarak 1929 yılında Lucas tarafından tanımlanan, epitel duvarı bulunmayan ve içi boş ya da seröz sıvı veya kan ile dolu intraosseöz kavitelerdir (Hajjami vd., 2022:1930; Pérez-Iglesias, Sandoval-Gutiérrez, García-Freire, Sánchez-Torres, ve Gay-Escoda, 2021:e207; Wang vd., 2023:87). BKK; literatürde soliter kemik kisti, idiyopatik kemik kisti, unikameral kist, travmatik kemik kisti, hemorajik kemik kisti, primer kemik kisti ve ekstravazasyon kisti gibi farklı isimlerle de anılmaktadır (Boffano, Agnone, ve Ruslin, 2024:100357).

BKK'nin çene kemiklerinde nadir görüldüğü bildirilmektedir (Choi vd., 2022:10083; Rajendran, Pillai, ve Anil, 2016:720). Uzun kemiklerde, özellikle humerus ve femurda sık rastlanmasına karşın, maksillofasiyal bölgedeki tüm kistlerin yalnızca %1-2'sini oluşturmaktadır (Wang vd., 2023:87).

1.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

BKK'nin etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, travma, venöz obstrüksiyon, displazi ve diğer faktörlerle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Wang vd., 2023:87). En yaygın kabul gören teori, travmanın iç kanamaya yol açarak hematom oluşumuna neden olduğu ve bu durumun venöz tıkanıklıkla birlikte intrakapsüler eksüda gelişimine sebebiyet verdiğini açıklayan travma-hemoraji teorisidir (Harnet vd., 2008:2345; Wang vd., 2023:87). Ancak, travma-hemoraji teorisi yaygın kabul görmesine rağmen, orofasiyal bölgede travma öyküsü olmaksızın da lezyonların geliştiği vakalar bildirilmektedir (Boffano vd., 2024:100357). Bir çalışmada, BKK bulunan hastaların %42,86'sında maloklüzyon tespit edilmiş olup, özellikle overbite, mandibular çapraşıklık, oklüzal interferans ve erken temas gibi kronik oklüzal travma ile ilişkili durumların BKK oluşumunda risk faktörleri olabileceği ileri sürülmüştür (Wang vd., 2023:87).

Bunun yanı sıra, primer kemik tümörlerinin kistik dejenerasyonu, artmış osteoliz, kemik büyümesindeki lokal defektler, düşük dereceli enfeksiyon, kalsiyum metabolizması hastalıkları, kemik iliğinin iskemik nekrozu, intramedüller kanama veya bu faktörlerin kombinasyonu gibi diğer hipotezler de literatürde yer almaktadır (Boffano vd., 2024:100357).

BKK, genellikle yaşamın ikinci dekatında, adolesan ve genç erişkin bireylerde gözlenmekte olup her iki cinsiyette eşit oranlarda ortaya çıkmaktadır (Choi vd., 2022:10083; Wang vd., 2023:87).

Maksillofasiyal bölgede en sık mandibula korpus ve simfiz bölgelerinde izlenirken, mandibula ramus ve kondil bölgelerinde ve maksillada daha nadir görülmektedir (Boffano vd., 2024:100357). BKK'ler çoğunlukla mandibulanın posterior bölgesinde, inferior alveolar sinir seviyesinin üzerinde lokalize olmakla birlikte, mandibulanın anterior bölgesinde de vakalar bildirilmiştir (Boffano vd., 2024:100357; Choi vd., 2022:10083; Pérez-Iglesias vd., 2021:e207; Tamiolakis, Thermos, Tosios, ve Sklavounou-Andrikopoulou, 2019:587).

1.2. Klinik ve Radyografik Özellikler

BKK genellikle asemptomatik bir seyir göstermesine rağmen, bazı vakalarda alt dudak veya çenede ağrı, şişlik ya da parestezi gibi semptomlar görülebilmektedir (Boffano vd., 2024:100357; Wang vd., 2023:87). Çoğu vakada herhangi bir klinik belirtinin bulunmaması, BKK'nin genellikle rutin

diş muayeneleri sırasında panoramik radyografi ile tesadüfen tespit edilmesine neden olmaktadır.

Radyografik olarak, BKK tipik olarak interdental skallop ile karakterize, iyi sınırlı uniloküler radyolüsent lezyonlar şeklinde görülmektedir (Choi vd., 2022:10083; Madan vd., 2018:117). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinde, BKK merkezi yerleşimli, simetrik, iyi sınırlı uniloküler veya multiloküler litik lezyonlar olarak izlenir. Gadolinyum-DTPA kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde (T1WI), lezyonun kenarında belirgin kontrast artışı, kist boşluğu içerisinde ise hafif kontrast artışı gözlenmektedir (Wang vd., 2023:87).

Radyografik özellikler, lezyonun prognozuna ilişkin bilgi sağlamada önemli bir rol oynayabilir. Ekspansiyon göstermeyen veya düzgün ekspansiyonu olan lezyonların iyileşme eğilimi gösterdiği, nodüler ekspansiyona sahip lezyonların tekrarlama eğiliminde olduğu bildirilmiştir (Boffano vd., 2024:100357).

1.3. Histopatoloji

BKK lezyonlarında, epitel içermeyen fibröz bağ dokusu proliferasyonu, kemik dokusu çevresinde yoğun vaskülarite, osteoblastlar, kemik benzeri matriks ve yeni kemik dokusuna ait düzensiz yerleşimli kemik trabekülleri görülebilmektedir (Wang vd., 2023:87). Kaviteyi kaplayan sıkışmış bağ dokusu, bazen miksomatöz değişiklikler ve sıklıkla osteoid veya olgunlaşmamış liflere sahip iğsi kollajen birikintileri ile karakterizedir (Boffano vd., 2024:100357).

Kavitenin içeriğine ilişkin görüşler literatürde farklılık göstermektedir. Bazı yazarlar kavitelerin her zaman sıvı ile dolu olduğunu belirtirken, diğerleri hava içeren boş kistik bir yapının bulunabileceğini savunmaktadır (Choi vd., 2022:10083; Suei, Tanimoto, ve Taguchi, 2010:2033). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, BKK'nin içeriğinin sıvı ile dolu olduğu ve bu sıvının bileşim olarak kandan ziyade seruma benzediği tespit edilmiştir (Choi vd., 2022:10083).

1.4. Tedavi

BKK'nin tedavisinde farklı yaklaşımlar önerilmektedir. Cerrahi küretaj yöntemi, BKK kavitesinde bir kan pıhtısı oluşturarak hem tanı hem de tedavi imkanı sağladığından altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Rekürans oranı genellikle düşük olmakla birlikte, bazı çalışmalarda yüksek nüks oranları bildirilmiştir (Boffano vd., 2024:100357; Mankin, Hornicek, Ortiz-Cruz, Villafuerte, ve Gebhardt, 2005:6756; Wang vd., 2023:87; Zhang, Wang, ve Zhang, 2019:e16152).

Cerrahi tedavi olarak, küretaj yönteminin yanı sıra kemik greftleri de uygulanmaktadır. BKK'nin iyileşmesi osteojenik bir süreç olduğundan, Lokiec ve ark. (1996) hastanın iliak krestinden alınan otolog kırmızı kemik iliğinin osteojenik özelliklerini kullanarak başarılı sonuçlar elde etmişlerdir

(Lokiec, Ezra, Khermosh, ve Wientroub, 1996:934). Benzer şekilde, Zamzam ve ark. (2009) otolog kırmızı kemik iliği enjeksiyonu ile BKK vakalarında %80'in üzerinde iyileşme sağlamış ve ciddi bir komplikasyon bildirmemişlerdir (Zamzam vd., 2009:1353).

Radyografilerde tesadüfen tespit edilen asemptomatik lezyonların ise 3, 6, 9 ve 12. aylarda rutin görüntülemelerle takip edilmesi önerilmektedir (Wang vd., 2023:87). Bunun yanı sıra, bazı vakalarda BKK'nin spontan rezolüsyonu rapor edilmiştir (Boffano vd., 2024:100357).
Alternatif tedavi yöntemleri arasında, metilprednizolon asetat enjeksiyonu, penisilin ve trombinle doyurulmuş jel köpük yerleştirilmesi, β-trikalsiyum fosfat ve biyofilm uygulamaları bulunmaktadır (Boffano vd., 2024:100357; Wang vd., 2023:87).

2. Anevrizmal Kemik Kisti

Anevrizmal kemik kisti (AKK), ilk kez 1942 yılında Jaffe ve Lichtenstein tarafından tanımlanmış olup, hem anevrizma hem de kist içermeyen yapısıyla yanlış isimlendirilmiştir. Bu lezyon, kan dolu boşluklardan oluşan, lokal agresif ve hızla genişleyen, nadir görülen benign osteolitik bir lezyondur (Dcruz, Gupte, Shah, ve Siroraj, 2024:e69232; Jaffe ve Lichtenstein, 1942:1004; Wang vd., 2023:87).

AKK'ler tüm primer kemik tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır ve en sık olarak femur ve tibia gibi uzun kemiklerin metafizinde ve omurgada gözlemlenmektedir (Leithner vd., 1999:176; Richardson, Litman, Stanbouly, Lee, ve Philipone, 2022:59; Unadkat, Adams, Richards, ve Bajaj, 2018:rjy008). Çene kemiklerinde ilk AKK vakası ise 1958 yılında Bernier ve Bhaskar tarafından bildirilmiştir (Dcruz vd., 2024:e69232).

2.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

AKK gelişiminin, literatürde vasküler malformasyonlar veya hemodinamik bozukluklarla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Martinez ve Sissons, 1988:2291; Obermeier, Schmöckel, Otto, ve Haidari, 2023:145). Patogenezine göre, AKK'ler primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer AKK, 17. kromozomda bulunan USP-6 onkogeninin yeniden düzenlenmesinden kaynaklanmakta olup, tüm AKK vakalarının %70'ini oluşturmaktadır. Sekonder AKK ise, anormal venöz dolaşım nedeniyle osteoklastları uyararak kemik rezorpsiyonuna ve lokal yeniden şekillenmeye neden olan intraosseöz veya subperiosteal kanama sonucu gelişir (Wang vd., 2023:87). Dolaşım bozuklukları ve değişen hemodinamik koşullar, vasküler yapının dilatasyonu ve konjesyonuna, ardından spongioz kemiğin ve korteksin rezorpsiyonuna yol açmakta ve kemiğin yerini fibröz bağ dokusu ve osteoid doku almaktadır (Dcruz vd., 2024:e69232; Jaffe ve Lichtenstein, 1942:1004). Ayrıca arteriyovenöz malformasyonların kemik lezyonlarına dönüşmesi ve bunun hemodinamik kuvvetlerin artmasına bağlı olarak sekonder reaktif lezyonlara yol açıp nihayetinde AKK'ye dönüştüğü öne

sürülmektedir (Biesecker, Marcove, Huvos, ve Miké, 1970:615; Dcruz vd., 2024:e69232).

Etiyolojiye ilişkin tartışılan risk faktörleri ve nüks oranları genellikle uzun kemiklerdeki çalışmalara dayanmaktadır, ancak AKK'nin çene kemiklerine ilişkin veriler hala belirsizliğini korumaktadır (Obermeier vd., 2023:145).

AKK, baş ve boyun bölgesinde sadece %2-3 oranında görülmektedir; mandibula ve maksilla en sık rastlanan yerler olup, mandibula maksilladan daha sık etkilenmektedir (Dcruz vd., 2024:e69232; Richardson vd., 2022:59). AKK'nin mandibula anterior bölgede tutulum gösterme olasılığı daha yüksektir (Wang vd., 2023:87). Bu lezyonlar, en sık 10-20 yaş arasında ve kadınlarda daha fazla görülmektedir (Richardson vd., 2022:59).

2.2. Klinik ve Radyografik Özellikler

AKK, genellikle asemptomatik seyir izler, ancak bazen lokalize ağrı ve şişlik ile kendini gösterebilir (Richardson vd., 2022:59). Bu özellikleri bakımından BKK'ye benzerlik gösterse de, klinik seyir açısından daha agresif bir tablo sergileyebilir. Spesifik klinik semptomların olmaması nedeniyle, tanı çoğunlukla görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır (Triantafillidou, Venetis, Karakinaris, Iordanidis, ve Lazaridou, 2012:e33; Wang vd., 2023:87). Radyografi ve MRG, AKK'leri değerlendirmek için en yaygın kullanılan iki görüntüleme yöntemidir. Radyografi, osteolitik lezyonları net bir şekilde ortaya koyarken, MRG kan ile dolu lezyonları ve sıvı-sıvı seviyelerini daha ayrıntılı şekilde göstermektedir (Blanchard, Abergel, Williams, ve Ayache, 2011:e11; Richardson vd., 2022:59).

AKK'ler genellikle osseöz remodelling ve kortikal incelme ile birlikte multiloküler radyolüsent veya köpük benzeri görüntüler olarak kendini gösterir (Hashemi vd., 2015:395; Wang vd., 2023:87). AKK; başlangıç aşaması, aktif büyüme aşaması, stabilizasyon aşaması ve iyileşme aşaması olmak üzere dört farklı radyografik aşamadan geçmektedir. Lezyon ilk aşamada, iyi tanımlanmış belirgin bir osteoliz alanı ile karakterizedir ve bunu takiben lezyonun hızlı büyümesi kemiğin kademeli olarak lizisine neden olmaktadır. Kemik yıkımı radyografik görüntüde karakteristik olarak "şişmiş" görünümüne yol açmaktadır. Stabilizasyon aşamasında ise, periferdeki kemik olgunlaşmakta ve "sabun köpüğü görünümü" ortaya çıkmaktadır (Dcruz vd., 2024:e69232). Bilgisayarlı tomografide (BT), ekspansil ve belirgin kemik yıkımı gözlenmektedir (Hashemi vd., 2015:395; Richardson vd., 2022:59).

MRG'de tüm sekanslarda, hipointens fibröz bir kenar ile çevrili, sıklıkla sıvı-sıvı seviyeleri içeren kistik lezyonlar şeklinde görülmektedir. Sıvı-sıvı seviyelerinin ortaya çıkışı, lezyondaki kanın katmanlaşmasından kaynaklanmaktadır. Üst katmanda plazma bulunduğundan güçlü bir sinyal izlenirken, alt katman hücresel kalıntılar içerdiğinden düşük bir sinyal izlenmektedir (Wang vd., 2023:87). Ayrıca, MRG lezyonun "sabun köpüğü"

paternini ve internal septalarını ortaya çıkarabilmektedir (Richardson vd., 2022:59; Unadkat vd., 2018:rjy008).

2.3. Histopatoloji

Histopatolojik incelemede, lezyon içinde çok sayıda kan ile dolu boşluk, iğ şeklinde hücrelerden oluşan stroma, çok çekirdekli dev hücreler ve belirgin osteoblastik çeperli osteoid alanları gözlemlenmektedir. Ayrıca, fibröz bağ dokusu proliferasyonu ile birlikte birçok hiperplastik, dilate ve malforme küçük arter izlenebilmektedir (Dcruz vd., 2024:e69232; Wang vd., 2023:87).

AKK, histopatolojik özelliklerine göre vasküler tip, solid tip ve mikst tip olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Konvansiyonel veya vasküler tip, genellikle ekspansil, hızla büyüyen, kortikal perforasyona ve yumuşak doku invazyonuna neden olan, destrüktif bir lezyon olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tip, çok sayıda kan ile dolu sinüzoid ve gevşek fibröz bağ dokusu ile karakterizedir. Solid tip ise, rutin radyografik muayenede radyolüsentlik veya klinik muayenede küçük bir şişlik olarak fark edilen asemptomatik lezyon şeklinde görülmektedir. Bu tip, az sayıda arteriyel kan damarı ve güçlü fibröz bağ dokusu içermektedir. Mikst tip, hem vasküler hem de solid tiplerin özelliklerini taşıyan karışık bir varyanttır (Dcruz vd., 2024:e69232; Wang vd., 2023:87).

2.4. Tedavi

AKK'lerin tedavisi; hastanın yaşı, lezyonun yeri ve büyüklüğü ile kemik yıkımının derecesine bağlı olarak basit küretajdan en-blok rezeksiyona kadar değişkenlik göstermektedir. Küretaj ile tedavi sonrasında nüks oranının %20-70 arasında değiştiği, en-blok rezeksiyon ile tedavi sonrası ise nüks oranının %11-25 arasında olduğu bildirilmiştir (Dcruz vd., 2024:e69232; Richardson vd., 2022:59). Literatürde nadiren kendiliğinden iyileşen vakalar da tanımlanmış olsa da, lezyonun büyüme paterni nedeniyle bu yaklaşım standart tedavi olarak önerilmemektedir (Deventer vd., 2021:100384; Obermeier vd., 2023:145). Diğer tedavi seçenekleri arasında perkütan skleroterapi, tanısal ve terapötik embolizasyon, radyoterapi ve sistemik kalsitonin tedavisi yer almaktadır (Goyal, Tyagi, Syal, Agrawal, ve Jain, 2006:4; Obermeier vd., 2023:145).

3. Stafne Kemik Kavitesi

Stafne kemik kavitesi (SKK), mandibula korpusunun lingual tarafında ve daha az sıklıkla mandibula angulusu veya ramusunda yer alan, kortikal kemiğin asemptomatik, fokal konkavitesi olarak ortaya çıkan nadir bir gelişimsel kemik defektidir (Amin, Colosi, Odingo, ve Reddy, 2024:454). 1942 yılında Stafne, radyografik bulgulara dayanarak mandibulanın angulusu ve lingual tarafına yakın, asemptomatik, yuvarlak veya oval şekilli, radyolüsent 35 vaka tanımlamıştır. Benzer lezyonlar art arda bildirilmiş ve

bu lezyonlar “Stafne kemik kisti”, “lingual mandibular tükürük bezi depresyonu”, “latent kemik kisti”, “statik kemik defekti” ve “lingual kortikal mandibular defekt” olarak adlandırılmıştır. SKK, mandibular kanalın inferiorunda, mandibula posterior bölgede oval, iyi tanımlanmış, düzgün kortikal sınıra sahip, radyolüsent bir çöküntü olarak görülmektedir (Amin vd., 2024:454; Son, Lee, ve Ahn, 2024:9; Stafne, 1942:1969).

3.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

SKK’nin etiyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Meckel kıkırdağı tarafından doldurulan alanda yetersiz kemik rezorpsiyonu nedeniyle oluşabileceği düşünülmüştür (Choukas ve Toto, 1960:16; Son vd., 2024:9). Diğer bir görüş ise, sublingual tükürük bezinden gelen basınç, fasiyal arterin pulsasyonu ve diğer faktörlerin mandibulanın lingual tarafında kemik rezorpsiyonuna yol açarak aşamalı bir süreçle lezyonun gelişmesine neden olabileceğini öne sürmektedir (Choukas ve Toto, 1960:16; Kay, 1974:363; Son vd., 2024:9).

SKK, 10-30 yaş arasında nadiren görülürken, orta yaş ve üzeri bireylerde daha sık ortaya çıkmaktadır ve erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek bir prevalansa sahiptir (Bayramov ve Ercalik Yalcinkaya, 2023:268; Son vd., 2024:9). Tüm vakaların %80-90’ı erkeklerde tespit edilmektedir (Amin vd., 2024:454). Önceki çalışmalarda, lezyonun panoramik radyografilerde %0,08-%0,48 oranında tespit edildiği ve nadir görüldüğü bildirilmiştir).

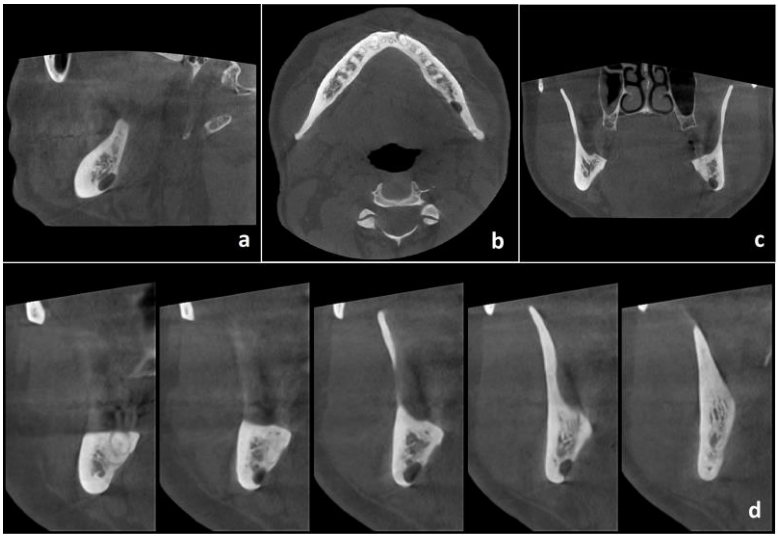
3.2. Klinik ve Radyografik Özellikler

SKK, klinik olarak asemptomatiktir ve genellikle rutin radyografik incelemeler sırasında tesadüfi olarak tespit edilmektedir (Bayramov ve Ercalik Yalcinkaya, 2023:268).

Panoramik radyografik görüntülerde, mandibula angulusu proksimalinde ve inferior alveolar sinirin altında yer alan, çapları 1-3 cm arasında değişen, tipik olarak yuvarlak veya oval şekilli, sklerotik bir sınır ile çevrili kistik yapıya benzeyen radyolüsent bir lezyon olarak görünmektedir (Resim 1) (Bayramov ve Ercalik Yalcinkaya, 2023:268; Shimizu, Osa, Okamura, ve Yoshiura, 2006:95; Son vd., 2024:9).

Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) görüntülerinde, mandibulanın posterior bölgesinde yer alan ve lingual kortikal kemik perforasyonunun eşlik ettiği oval şekilli bir kavite olarak izlenmektedir (Resim 2). MRG ise, lezyonun internal yapısı ve vasküler paterninin gözlemlenmesine olanak tanımakta, lezyonun sadece sıvı içeren gerçek kistlerden ayırt edilmesine yardımcı olmaktadır (Son vd., 2024:9).

Resim 1. Panoramik radyografide, sol mandibular posterior bölgede izlenen Stafne kemik kavitesi



Resim 2. Aynı vakanın (a) sagital, (b) aksiyal, (c) koronal ve (d) çapraz kesit KIBT görüntüleri

Ariji ve ark. (1993), BT görüntülerinde 16 SKK vakasında lezyonun genel sınırları ve bukkal kortikal tabakayla ilişkileri ile BT veya BT-siyalografi bulgularına dayanarak yumuşak doku içeriği ile ilgili sınıflandırma yapmışlardır (Ariji vd., 1993:375). Lezyonun genel sınırları ve bukkal kortikal tabakayla ilişkisi üç ana tipe ayrılmaktadır: Tip 1, kavitenin mandibulanın medüller kısmıyla sınırlı olduğu; Tip 2, kavitenin bukkal korteks tabakasına ulaştığı ancak ekspansiyona neden olmadığı; ve Tip 3, kavitenin bukkal korteks tabakasına ulaştığı ve ekspansiyona neden olduğu durumları ifade etmektedir. Lezyonun içeriği ile ilgili sınıflandırma ise şu şekilde yapılmaktadır: Tip F, kavitenin yağ ile dolu olduğu; Tip S, kavitenin yumuşak doku (lenf nodu, damar, bağ dokusu vb.) ile dolu olduğu; Tip G,

kavitenin submandibular bezin bir kısmı ile dolu olduğu durumlar olarak belirtilmektedir (Amin vd., 2024:454).

3.3. Histopatoloji

SKK'de histolojik olarak en sık karşılaşılan bulgu normal tükürük bezi dokusudur (Amin vd., 2024:454). Bunun dışında, yağ dokusu, kan damarları, lenfatik doku, bağ dokusu, kas ve sinir demetleri gibi farklı yapılar da rapor edilmiştir (Ariji vd., 1993:375; He, Wang, Hu, ve Liu, 2019:435; Sandy ve Williams, 1981:223).

3.4. Tedavi

SKK'nin asemptomatik ve stabil yapısı nedeniyle cerrahi tedavi genellikle gerekli değildir (Bayramov ve Ercalik Yalcinkaya, 2023:268). Ancak, lezyonun boyutundaki ve morfolojisindeki değişiklikleri izlemek için 12 aylık aralıklarla düzenli radyografik takip yapılması önerilmektedir (Prechtl, Stockmann, Neukam, ve Schlegel, 2013:270; Son vd., 2024:9). Takip sırasında lezyonun herhangi bir değişiklik göstermesi durumunda, ayırıcı tanı amacıyla cerrahi müdahale ve biyopsi alınması önerilmektedir (Son vd., 2024:9).

SONUÇ

Çene kemiklerinin psödokistik lezyonlarının etiyolojisi ve patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Psödokistik lezyonlar genellikle daha az invaziv olmalarına rağmen, tedavi edilmediğinde çene kemiklerinde defektlere yol açabilmektedir. Bu nedenle, söz konusu lezyonların hızlı ve doğru bir şekilde tanınması büyük önem taşımaktadır.

REFERANSLAR

Amin, Z., Colosi, D., Odingo, N., ve Reddy, R. (2024). A rare case of unilateral double Stafne bone defects and literature review. *Oral Radiology*, *40*(3), 454-461.

Ariji, E., Fujiwara, N., Tabata, O., Nakayama, E., Kanda, S., Shiratsuchi, Y., ve Oka, M. (1993). Stafne's bone cavity: Classification based on outline and content determined by computed tomography. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, *76*(3), 375-380.

Barrios-Garay, K., Agudelo-Sánchez, L. F., Aguirre-Urizar, J. M., ve Gay-Escoda, C. (2021). Critical assessment of the latest classification of jaw cysts proposed by the World Health Organization (2017). *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, *13*(11), e1147-e1153.

Bayramov, N., ve Ercalik Yalcinkaya, S. (2023). Magnetic resonance imaging and cone beam computed tomography evaluated Stafne bone cavity: Report of two cases. *Current Research in Dental Sciences*, *33*(4), 268-272.

Biesecker, J. L., Marcove, R. C., Huvos, A. G., ve Miké, V. (1970). Aneurysmal bone cysts. A clinicopathologic study of 66 cases. *Cancer*, *26*(3), 615-625.

Blanchard, M., Abergel, A., Williams, M. T., ve Ayache, D. (2011). Aneurysmal bone cyst within fibrous dysplasia causing labyrinthine fistula. *Otology & Neurotology*, *32*(2), e11.

Boffano, P., Agnone, A. M., ve Ruslin, M. (2024). Simple bone cyst of the mandible. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*, *10*(2), 100357.

Choi, S. Y., Boboeva, O., Ham, J. Y., An, C. H., Lee, S. T., Kim, J. W., ve An, S. Y. (2022). Analysis of the fluid contents of simple bone cyst in the mandible. *Scientific Reports*, *12*(1), 10083.

Choukas, N. C., ve Toto, P. D. (1960). Etiology of static bone defects of the mandible. *Journal of Oral Surgery, Anesthesia, and Hospital Dental Service*, *18*, 16–20.

Dcruz, T. M., Gupte, S. H., Shah, D., ve Siroraj, P. (2024). A radicular cyst and an aneurysmal bone cyst converging in the maxilla: A concurrent encounter. *Cureus*, *16*(9), e69232.

Deventer, N., Deventer, N., Gosheger, G., de Vaal, M., Vogt, B., ve Budny, T. (2021). Current strategies for the treatment of solitary and aneurysmal bone cysts: A review of the literature. *Journal of Bone Oncology*, *30*, 100384.

Goyal, A., Tyagi, I., Syal, R., Agrawal, T., ve Jain, M. (2006). Primary aneurysmal bone cyst of coronoid process. *BMC Ear, Nose, and Throat Disorders*, *6*, 4.

Hajjami, F., Ouertani, H., Blouza, I., Jenhani, M. J., Mehrez, H., Garouachi, O., ve Khattech, M. B. (2022). Simple bone cysts of the jaws: Case series and literature review. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, *10*(11), 1930-1939.

Harnet, J. C., Lombardi, T., Klewansky, P., Rieger, J., Tempe, M. H., ve Clavert, J. M. (2008). Solitary bone cyst of the jaws: A review of the etiopathogenic hypotheses. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *66*(11), 2345-2348.

Hashemi, S. M., Heidarpour, M., Eshaghian, A., Ansari, P., Hashemi, M. S., Yaghoobi, M., ve Barati, S. (2015). A rare case of aneurysmal bone cyst in the paranasal sinus. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, *27*(82), 395-399.

He, J., Wang, J., Hu, Y., ve Liu, W. (2019). Diagnosis and management of Stafne bone cavity with emphasis on unusual contents and location. *Journal of Dental Sciences*, *14*(4), 435-439.

Jaffe, H. L., ve Lichtenstein, L. (1942). Solitary unicameral bone cyst: With emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance and the pathogenesis. *Archives of Surgery*, *44*(6), 1004-1025.

Kay, L. W. (1974). Some anthropologic investigations of interest to oral surgeons. *International Journal of Oral Surgery*, *3*(6), 363-379.

Leithner, A., Windhager, R., Lang, S., Haas, O. A., Kainberger, F., ve Kotz, R. (1999). Aneurysmal bone cyst. A population based epidemiologic study and literature review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, *363*, 176-179.

Lokiec, F., Ezra, E., Khermosh, O., ve Wientroub, S. (1996). Simple bone cysts treated by percutaneous autologous marrow grafting. A preliminary report. *The Journal of Bone and Joint Surgery British Volume*, *78*(6), 934-937.

Madan, R., Sharma, S., Balani, A., Rathod, P., Hathgain, U., ve Sharma, M. (2018). Traumatic bone cyst of the mandible: A case report and brief review of the literature. *International Journal of Oral Care Research*, *6*, 117-120.

Mankin, H. J., Hornicek, F. J., Ortiz-Cruz, E., Villafuerte, J., ve Gebhardt, M. C. (2005). Aneurysmal bone cyst: A review of 150 patients. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(27), 6756-6762.

Martinez, V., ve Sissons, H. A. (1988). Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. *Cancer*, *61*(11), 2291-2304.

Obermeier, K. T., Schmöckel, E., Otto, S., ve Haidari, S. (2023). Frequency of translocation of USP-6 in the aneurysmal bone cyst of the jaw. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, *52*(2), 145-149.

Pérez-Iglesias, B., Sandoval-Gutiérrez, J., García-Freire, C., Sánchez-Torres, A., ve Gay-Escoda, C. (2021). Simple bone cyst: A case report. Journal of Clinical and Experimental Dentistry, 13(2), e207-e210.

Prechtl, C., Stockmann, P., Neukam, F. W., ve Schlegel, K. A. (2013). Enlargement of a Stafne cyst as an indication for surgical treatment - A case report. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, *41*(3), 270-273.

Rajendran, R., Pillai, H., ve Anil, S. (2016). Solitary bone cyst: Traumatic cyst, hemorrhagic cyst, extravasation cyst, unicameral bone cyst, simple bone cyst, and idiopathic bone cavity. *Oral & Maxillofacial Pathology Journal*, *7*(2), 720-725.

Richardson, J., Litman, E., Stanbouly, D., Lee, K. C., ve Philipone, E. (2022). Aneurysmal bone cyst of the head & neck: A review of reported cases in the literature. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, *123*(1), 59-63.

Sandy, J. R., ve Williams, D. M. (1981). Anterior salivary gland inclusion in the mandible: Pathological entity or anatomical variant? *British Journal of Oral Surgery*, *19*(3), 223-229.

Shimizu, M., Osa, N., Okamura, K., ve Yoshiura, K. (2006). CT analysis of the Stafne's bone defects of the mandible. *Dentomaxillofacial Radiology*, *35*(2), 95-102.

Son, J., Lee, D. J., ve Ahn, K. M. (2024). Radiological features of Stafne mandibular bone cavity in panoramic image and cone beam computed tomography. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, *46*(1), 9.

Stafne, E. C. (1942). Bone cavities situated near the angle of the mandible. *The Journal of the American Dental Association*, *29*(17), 1969-1972.

Suei, Y., Tanimoto, K., ve Taguchi, A. (2010). Contents of the simple bone cyst cavity. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *68*(8), 2033.

Tamiolakis, P., Thermos, G., Tosios, K. I., ve Sklavounou-Andrikopoulou, A. (2019). Demographic and clinical characteristics of 5294 jaw cysts: A retrospective study of 38 years. *Head and Neck Pathology*, *13*(4), 587-596.

Triantafillidou, K., Venetis, G., Karakinaris, G., Iordanidis, F., ve Lazaridou, M. (2012). Variable histopathological features of 6 cases of aneurysmal bone

cysts developed in the jaws: Review of the literature. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *40*(2), e33-e38.

Unadkat, S., Adams, A., Richards, P., ve Bajaj, Y. (2018). Paediatric aneurysmal bone cyst: Not as easy as ABC. *Journal of Surgical Case Reports*, *2018*(2), rjy008.

Wang, Y., Tang, F., Li, Z., ve Chen, Q. (2023). Pseudocysts of the jaw: A retrospective study of 41 cases from a single institution. *BMC Oral Health*, *23*(1), 87.

Zamzam, M. M., Abak, A. A., Bakarman, K. A., Al-Jassir, F. F., Khoshhal, K. I., ve Zamzami, M. M. (2009). Efficacy of aspiration and autogenous bone marrow injection in the treatment of simple bone cysts. *International Orthopaedics*, *33*(5), 1353-1358.

Zhang, K., Wang, Z., ve Zhang, Z. (2019). Comparison of curettage and bone grafting combined with elastic intramedullary nailing vs curettage and bone grafting in the treatment of long bone cysts in children. *Medicine*, *98*(25), e16152.

Seftazidim-Avibaktamın *K. Pneumoniae* ve *P.Aeroginosa'* Da İn Vitro Etkinliği

Selçuk KAYA

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
selcukkayadr@hotmail.com Orcid 0000 0002 8637 6345

ÖZET

Antibiyotik direnci dünyada giderek daha büyük sorun halini almaktadır. Özellikle çoklu ilaç dirençli ve karbapenemaz üreten izolatlara bağlı enfeksiyonlardaki artış tedavide sorunlara yol açmaktadır. Seftazidim-avibaktam (CAZ-AVI) kombinasyonu, çok ilaca dirençli gram negatif basillerin neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömoni, karın içi enfeksiyonlar ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için 2019 yılında FDA onayı almıştır. Bu çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Hastanesinde Temmuz 2021 - Ağustos 2023 tarihleri arasında yoğun bakım hastalarında *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeroginosa* izolatlarında seftazidim-avibaktamın invitro aktivitesi, duyarlı ve dirençli görülme olanlarının saptanması amaçlanmıştır.

Katip Çelebi Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Temmuz 2021-Ağustos 2023 tarihleri arasında yoğun bakımlardan gönderilen solunum yolu, idrar ve kan örneklerinin antibiyotik duyarlılığının sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. İzolatların seftazidim avibaktama duyarlılıklarının saptanması için European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) rehberi referansı ile CAZ/ AV 10/4 mg (Bioanalyse) ile disk difüzyon testi kullanıldı.

Çalışmamıza çeşitli numunelerden izole edilen; 1090 *K.pneumoniae* ve 181 *P.aeroginosa* suşu dahil edildi. Hastaların hepsi yoğun bakımda yatan hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmamızda MALDI-TOF'la *Klebsiella pneumoniae* olarak tanımlanan toplam 1090 suşun %58,9 u (643) seftazidim-avibaktama duyarlı, *Pseudomonas aeroginosa* olarak tanımlanan 181 hastanın %77,3'ü (140) seftazidim-avibaktama duyarlı olarak saptandı.

Hastanemizde yoğun bakım birimlerinde karbapenem direnci çok yüksek orandadır. Verilerimiz seftazidim-avibaktamın karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarının tedavisi için iyi bir alternatif seçenek olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımız seftazidim-avibaktamın karbapenem dirençli P. aeruginosa klinik izolatlarına karşı başarılı bir alternatif tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymaktadır Seftazidim-avibaktamın yoğun bakım hastalarında rutin antimikrobiyal duyarlılık testleri ile takip edilmelidir düzenli direnç takibinin yapılması gereklidir. Son basamak terapötik antibiyotiklerle antimikrobiyal direnç gelişimini önlemek için akılcı antimikrobiyal yönetim çabaları izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Seftazidim-Avibaktam, Klebsiella Pneumoniae, Pseudomonas Aeroginosa.

GİRİŞ

Antibiyotik direnci dünyada giderek daha büyük sorun halini almaktadır. Özellikle çoklu ilaç dirençli ve karbapenemaz üreten izolatlara bağlı enfeksiyonlardaki artış tedavide sorunlara yol açmaktadır. 1980'lerden sonra artmaya başlayan antibiyotiklere direnci nedeniyle *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisi, büyük sorun hâline gelmeye başlamıştır (1). Bu çok ilaca dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında etkili, son tedavi seçeneklerinin en önemlisi karbapenem grubu antibiyotikleridir. Ancak, bunlara karşı oluşan direnç de artmakta, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşları tüm dünyada endişe verici bir durum oluşturmaktadır (2). Bu enfeksiyonlar, sıklıkla antibiyotik direnci gösteren mikroorganizmalara karşı daha fazla antibiyotik kullanımına yol açmaktadır, bu nedenle bu dirençlerin üstesinden en uygun spektrumla gelebilecek bir antimikrobiyal seçmek gerekmektedir (3-6). Seftazidim-avibaktam bu tip enfeksiyonlarda oldukça umut verici bir antibiyotik olarak kullanıma girmiştir. CAZ-AVI, üçüncü nesil bir sefalosporin ve bir beta-laktamaz inhibitöründen oluşur. Seftazidim, geniş spektrumlu bir üçüncü kuşak sefalosporindir. Penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak ve ardından bakteri duvarının sentezini inhibe ederek bakterisidal bir etkiye sahiptir. Avibaktam, "kendi başına" antibiyotik aktivitesine sahip olmayan ve seftazidimin etkisini koruyan bir beta-laktamaz inhibitörüdür (7). Etki profili esas olarak A sınıfı ve C sınıfı beta-laktamlara ve daha az ölçüde D sınıfına uygulanır. Bununla birlikte, CAZ-AVI, NDM, VIM ve IMP gibi B sınıfı metalo-laktamaz taşıyan suşlara karşı aktif değildir (8).

Seftazidim-avibaktam (CAZ-AVI) kombinasyonu, çok ilaca dirençli gram negatif basillerin neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömoni, karın içi enfeksiyonlar ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için 2019 yılında FDA onayı almıştır (9). Bu antimikrobiyal kombinasyonuna 2019 yılında Türkiye'de lisans vermiş, ancak 28 Nisan 2021 tarihine kadar geri ödemeli sağlık güvence sistemine dahil edilememiştir (10).

Bu çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Hastanesinde Temmuz 2021 - Ağustos 2023 tarihleri arasında yoğun bakım hastalarında *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeroginosa* izolatlarında seftazidim-avibaktamın invitro aktivitesi, duyarlı ve dirençli görülme olanlarının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Katip Çelebi Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Temmuz 2021-Ağustos 2023 tarihleri arasında yoğun bakımlardan gönderilen solunum yolu,idrar,kan örneklerinin seftazidim-avibaktam antibiyotik duyarlılığının sonuçları retrospektif olarak

değerlendirildi. Örnekler, mikroskobik bakı sonrası %5 koyun kanlı agar (KKA), eosin methylene blue agar (EMB) ve çikolata agar(ÇA) ekimi yapıldı. KKA ve EMB plakları 37 °C etüvde, ÇA ise %5-10 CO2'li ortamda inkübasyona alındı. Plaklar 18-24 saat sonra ve üremenin olmadığı durumlarda 48 saat sonra değerlendirildi. Üreme olan durumlarda; bakteri identifikasyonu için MALDI-TOF, antibiyogram için manuel yöntemler ve Phoenix BD otomatize sistemi kullanıldı.

İzolatların seftazidim avibaktama duyarlılıklarının saptanması amacıyla CAZ/ AV 10/4 mg (Bioanalyse) ile disk difüzyon testi; zon çaplarının değerlendirilmesi için European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) rehberi kullanılmıştır. *Enterobacterales* için seftazidim avibaktam zon çapı sınır değerleri EUCAST rehberinde "≥13 mm duyarlı <13 mm dirençli", *P.aeroginosa* için "≥17 mm duyarlı <17 mm dirençli" olarak belirtilmiştir (11).

BULGULAR

Çalışmamıza çeşitli numunelerden izole edilen; 1090 *K.pneumoniae* ve 181 *P.aeroginosa* suşu dahil edildi. Hastaların hepsi yoğun bakımda yatan hastalardan oluşmaktaydı. Suşların izole edildiği örneklerin dağılımı Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmektedir. Seftazidim-avibaktam antibiyotik duyarlılığı çalışmasında MALDI-TOF'la *Klebsiella pneumoniae* olarak tanımlanan toplam 1090 suşun %58,9 u (643) seftazidim-avibaktama duyarlı , %41,1'i (447) seftazidim-avibaktama dirençli olarak saptandı. Seftazidim-avibaktam antibiyotik duyarlılığı çalışmasında MALDI-TOF'la *Pseudomonas aeroginosa* olarak tanımlanan 181 hastanın %77,3'ü (140) seftazidim-avibaktama duyarlı , %22,7 si (41) seftazidim-avibaktama dirençli olarak saptandı.

Seftazidim-avibaktam duyarlılığı için bakılan *Klebsiella pneumoniae* olarak tanımlanan toplam 1090 hastanın karbapenem grubundan meropeneme %94,1'i dirençli, amikasine %79,9 u dirençli olarak bulunmuştur. Seftazidim-avibaktam duyarlılığı için bakılan *Pseudomonas aeroginosa* olarak tanımlanan 207 hastanın hastanın karbapenem grubundan meropeneme %67,6 sı dirençli, amikasine %24,1 i dirençli olarak bulunmuştur. Seftazidim-avibaktamın dirençli izolatlarda yüksek bir aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Tipik olarak üç veya daha fazla antimikrobiyal sınıfa karşı duyarsızlık olarak tanımlanan çoklu ilaç direnci, *Klebsiella spp'*de küresel olarak yayılmış ve zaman içinde yaygınlığı artmıştır(6,12). INFORM Küresel Sürveyans Çalışma'nda 176 bölgeden toplanan izolatlar tanımlama için merkezi bir laboratuvara gönderilmiş ve seftazidim-avibaktam ve tek başına seftazidim de dahil olmak üzere karşılaştırıcı ajanlara karşı duyarlılık açısından test edilmiştir. 10,998 *Klebsiella* izolatının toplandığı çalışmada çok ilaca dirençli izolatların meropeneme duyarlı olmayanlar (773 suş, çok ilaca duyarlı izolatların %27,4'ü) içerisinde %88,1'i seftazidim avibaktama FDA duyarlılık kriterine (≤8 µg/ml MİK) göre duyarlı bulunmuştur. Seftazidime duyarlı olmayan ve GSBL taraması pozitif alt grupların içinde ise sırasıyla seftazidim avibaktam %96,5 ve %96,6 oranında duyarlı bulunmuştur. Bu çalışmada MİK değerleri >8 µg/ml olan toplam 95 çok ilaca dirençli *Klebsiella* türü izolatın 39'u Avrupa'da 33'ü Asya/Pasifik, 20'si Afrika/Orta Doğu ve 3'ü Latin Amerika'dan toplanmıştır. Yetmiş dokuz izolat (%83,2'ü 72'si *K. pneumoniae* izolatı ve 7'si *K. oxytoca* izolatı) tek başına ya da diğer β-laktamazlarla birlikte B sınıfı enzimleri kodlayan genler taşımakta olduğu bulunmuştur. Kalan 16 izolatın tümü A sınıfı enzimler (ESBL'ler veya orijinal spektrumlu SHV veya TEM tipi β-laktamazlar [OSBL'ler]) üretmiştir.(13) 2015–2017 yılları arasında yapılan INFORM sürveyans programında ise tüm çok ilaca dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının yaklaşık %5'i (4555 hastadan 216'sı) ve tüm çok ilaca dirençli *K. aerogenes* izolatlarının %1,1'i (452 hastadan 5'i) seftazidim avibaktama dirençli bulunmuştur(14).University of Pittsburgh Medical Center'da Ocak 2009 ile Şubat 2017 arasında karbapenem dirençli *K.pneumoniae* bakteriyemisi olan ve ≥3 gün tedavi alan hastalar üzerinde retrospektif bir çalışma yürütülmüştür.109 izolatın hepsi meropeneme dirençli iken izolatların %84'ü (92/109) kolistine , %76'sı (83/109) gentamisine duyarlı bulunmuştur. Karbapenem dirençli bu izolatların hepsi FDA'nın belirlediği MIC değerlerine göre seftazidim avibaktama duyarlı bulunmuştur. Bu çalışmada *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemisinin seftazidim avibaktam tedavisi, diğer rejimlere göre daha yüksek klinik başarı (P = 0,006) ve sağkalım (P = 0,01) oranları ile ilişkilendirilmiştir.(15). Bilgin M. Et al. çalışmalarında 42 tanesi (%36.8) *Escherichiae coli* ve 72 tanesi (%63.2) *Klebsiella pneumoniae* olmak üzere toplam 114 tane *Enterobacterales* suşu dahil edilmiştir. Tüm izolatların 67 (%58.8)'si karbapenem duyarlı iken, 47 (%41.2)'si karbapenemlere dirençli olarak bulunmuştur.103 tanesi (%90.4) ceftazidim avibaktam duyarlı iken ,11 tanesi (%9.6) dirençli olarak saptanmıştır (16). Zhang ve arkadaşları toplam 872 karbapenemaz-pozitif *Klebsiella* izolatı üzerinde yaptıkları çalışmada seftazidim avibaktamın %96,3 duyarlılıkla yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiğini bulmuşlardır (17). Alatoom ve ark. ise 60 karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatının (49 K. pneumoniae ve 11 E. coli) test edildiği çalışmalarında seftazidim

avibaktama %45 duyarlılık bildirmişlerdir (18). Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bununla beraber değişen oranlara bakılırsa her merkezin kendi direnç profillerini farklılık göstermektedir. Giderek artan direnç tehdidine karşı bu tedavi seçeneklerinin etkililiğini değerlendirmek için daha fazla in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pseudomonas aeruginosa ise antimikrobiyal direnç oranları şu anda dünya çapında sağlık sistemlerindeki en büyük zorluklardan biridir. Çoklu ilaca dirençli ve yaygın ilaca dirençli P. aeruginosa'da altta yatan en yaygın mekanizmalar porin kanalları, efluks pompaları, hedef modifikasyonları ve β-laktamazlardaki değişiklikler ile biofilm ve bakteiyel iletişim ilgili virulans faktörleridir(19-23). Amerika'da INFORM programıyla 75 hastaneden toplanan 3,902 *P. Aeruginosa* suşunda seftazidime-avibaktam duyarlılığı %96.9 duyarlı bulunmuştur.Bu suşlardaki meropenem duyarlılığı ise %81.9 olarak bulunmuştur(24). University Hospital Münster'de 2013-1018 yılları arasında toplam 192 izolat toplanmıştır. Bunların 80'i çok ilaca dirençli,112'si yaygın ilaca dirençli kriterlerine uygun bulunmuştur. Çok ilaca dirençli/geniş ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa'*nın %64,1'i seftazidim/avibaktama saptamışlardır. Seftazidim/avibaktama dirençli bu izolatların çoğunluğunu blaIMP-pozitif ST235 olarak belirtmişlerdir(25). Aydemir ve ark. ise 32 *P. aeruginosa* kökeni çalışmaya dahil etmiştir.İncelemeye alınan kökenlerdeki antibiyotik direnç oranları; amikasin %78, levofloksasin %96,8, siprofloksasin %90,6, gentamisin %71,8 ve netilmisin %78 şeklinde saptanmıştır. İncelenen kökenlerin 7'sinde (%21,8) seftazidim avibaktam direnci saptanmıştır (26). Hoşbul T et al. çalışmasında 2016-2021 yılları arasında hasta örneklerinden elde edilen toplam 100 karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatı çalışmaya dahil edilmiştir. 100 örnekte meropenem direnci %89 olarak saptanmışken seftazidim-avibaktam direnç oranı %10 olarak bulunmuştur (27).

Çalışmamızda izolatların kolistin duyarlılıkları otomatize sistemlerde çalışıldığından ve EUCAST'ın önerdiği sıvı mikrodilüsyon ile doğrulanmadığından kolistin duyarlılık veriler paylaşılmamıştır. Suşların kolistin duyarlılıklarının verilmemiş olması ve bu suşların karbapenemaz genlerinin tespit edilmemiş olması çalışmamızın kısıtlı yönleri olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ

Hastanemizde yoğun bakım birimlerinde karbapenem direnci çok yüksek orandadır. Verilerimiz seftazidim-avibaktamın karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarının tedavisi için iyi bir alternatif seçenek olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımız seftazidim-avibaktamın karbapenem dirençli P. aeruginosa klinik izolatlarına karşı başarılı bir alternatif tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymaktadır Antibiyotiklere direnç gelişiminin önlenmesi için akılcı antibiyotik kullanımına önem verilmelidir**.** Son basamak terapötik antibiyotiklerle antimikrobiyal direnç gelişimini önlemek için akılcı antimikrobiyal yönetim çabaları izlenmelidir. Seftazidim-avibaktamın yoğun bakım hastalarında rutin antimikrobiyal duyarlılık testleri ile takip edilmelidir düzenli direnç takibinin yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Telli, Murat. "Klebsiella pneumoniae Klinik Suşlarında, 2012-2020 Yılları Arasında Karbapenem Direnç Oranlarındaki Değişimin ve Direnç Genlerinin Araştırılması." *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 95 (2022).

2. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemaseproducing Klebsiella pneumoniae, a key pathogen set for global nosocomial dominance. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(10):5873-84. https://doi.org/10.1128/AAC.01019-15

3. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. - Journal of Turgut Ozal Medical Center, 2007;14:69-73

4. Kaya S, Arıdoğan BC, H Çetin, Demirci M. Çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri Fırat Tıp Dergisi 2007; 12 (1), 34-36

5. Çetin ES, Kaya S, Taş T, Arıdoğan BC Cerrahi Alan İnfeksiyonlarında Mikroorganizma Profili Ve Antibiyotik Duyarlılık Durumu. Ankem Derg, 2006;20:89-93

6. Çetin ES, Demirci M, Kaya S, Arıdogan BC, Adiloglu AK, Goksu Y. Antibiotic susceptibilities of Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Enterobacter strains isolated from blood specimens

Turk Mikrobiyol Cem Derg 2006; 36 (1), 20-24

7. Sanz Herrero F. Ceftazidime-avibactam. Rev Esp Quimioter. 2022 Apr;35 Suppl 1(Suppl 1):40-42. doi: 10.37201/req/s01.09.2022. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35488824; PMCID: PMC9106208

8. Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, Papp-Wallace KM, Humphries RM, Spellberg B, Hujer KM, Marshall EK, Rudin SD, Perez F, Wilson BM, Wasserman RB, Chikowski L, Paterson DL, Vila AJ, van Duin D, Kreiswirth BN, Chambers HF, Fowler VG Jr, Jacobs MR, Pulse ME, Weiss WJ, Bonomo RA. Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Overcome β-Lactam Resistance Conferred by Metallo-β-Lactamases in

Enterobacteriaceae? Antimicrob Agents Chemother. 2017 Mar 24;61(4):e02243-16. doi: 10.1128/AAC.02243-16. PMID: 28167541; PMCID: PMC5365724.

9. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gramnegative bacterial infections. Clinical Infectious Diseases 2019; 69(S7): 565-75. https://doi.org/10.1093/cid/ciz830

10. Dumlu, Ridvan, et al. "Investigation of ceftazidime-avibactam susceptibility in clinical isolates of gram-negative bacteria." *Turkish Journal of Medical Sciences* 52.6 (2022): 1839-1844.

11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 12.0, 2022.

12. Boucher, Helen W., et al. "Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America." *Clinical infectious diseases* 48.1 (2009): 1-12.

13. Hackel, Meredith, et al. "Assessment of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam against multidrug-resistant Klebsiella spp. collected in the INFORM global surveillance study, 2012 to 2014." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 60.8 (2016): 4677-4683.

14.Rossolini, Gian Maria, and Gregory G. Stone. "Assessment of the in vitro activity of ceftazidime/avibactam against a global collection of multidrug-resistant Klebsiella spp. from the INFORM surveillance programme (2015–2017)." *International journal of antimicrobial agents* 56.3 (2020): 106111.

15. Shields, Ryan K., et al. "Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 61.8 (2017): 10-1128.

16. Bilgin M, İşler H, Başbulut E, Görgün S. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Enterobacteriaceae İzolatlarına Karşı Seftazidim- Avibaktam'ın in Vitro Etkinliğinin Araştırılması. Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2023;8(1):17-23

17. Zhang P, Shi Q, Hu H, Hong B, Wu X, Du X, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in China. Clinical Microbiology and Infection. 2020;26(1):124- e1.

18. Alatoom A, Elsayed H, Lawlor K, AbdelWareth L, El-Lababidi R, Cardona L,et al. Comparison of antimicrobial activity between ceftolozane–tazobactam and ceftazidime– avibactam against multidrugresistant isolates of Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Pseudomonas aeruginosa. International Journal of Infectious Diseases 2017;62: 39-43.

19. Nguyen, Lynn, et al. "Multidrug-resistant Pseudomonas infections: hard to treat, but hope on the horizon?." *Current infectious disease reports* 20 (2018): 1-10.

20. Sesli-Çetin E, Tetik T, Kaya S, Aridoğan BC. Investigation of metallo-beta-lactamase production in Acinetobacter baumanii and Pseudomonas aeruginosa isolates with four different phenotypic methods.

Turkish Journal of Infection, 2009;23:51-51

21. Demirdal T, Şen P, Erkan Y, Kaya S, Nemli SA, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının direnç profilleri: Beş yıllık değerlendirme. Ortadoğu Tıp Dergisi 2017; 9 (3), 108-112

22. Boşgelmez-Tınaz G, Ulusoy S, Arıdoğan B, Eroğlu F, Kaya S. N-butanoyl-L-homoserine lactone (BHL) deficient Pseudomonas aeruginosa isolates from an intensive care unit. Microbiological Research 2005; 160 (4), 399-403

23. Şen P, Yula E, Demirdal T, Kaya S, Nemli SA, Demirci M. Solunum yollarından izole edilen genişlemiş spektrumlu ve indüklenebilir beta-laktamaz üreten bakterilerin direnç oranları. Ortadoğu Tıp Dergisi 2017; 9 (4), 170-176

24. Sader, Helio S., et al. "Ceftazidime-avibactam activity against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa isolated in US medical centers in 2012 and 2013." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 59.6 (2015): 3656-3659.

25. Schaumburg, Frieder, et al. "Comparison of methods to analyse susceptibility of German MDR/XDR Pseudomonas aeruginosa to ceftazidime/avibactam." *International journal of antimicrobial agents* 54.2 (2019): 255-260.

26. Aydemir, Özlem, et al. "In vitro activity of Ceftolozane/tazobactam and Ceftazidime/avibactam against carbapenemase-producing Pseudomonas aeruginosa." (2019).

27. Hoşbul, Tuğrul, et al. "Seftazidim-avibaktam ve kolistinin karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* klinik izolatlarına karşı in vitro aktivitesi." *Istanbul Tip Fakültesi Dergisi* 85.3 (2022).

TABLOLAR

Tablo 1. *Klebsiella pneumoniae* izole edilen örneklerin dağılımı

Örnek türü	Sayı	%
Yara	69	%6,3
Balgam	65	%5,9
BOS	2	%0,1
TAK	353	%32,3
İdrar	195	%17,8
Kan	408	%37,4
Periton	5	%0,4
Plevra	2	%0,1
Total	1090	%100

BOS:Boyun omurilik sıvısı

TAK:Trakeal aspirat kültürü

Tablo 2. *Pseudomonas aeroginosa* izole edilen örneklerin dağılımı

Örnek türü	Sayı	%
Balgam	8	%4,4
BOS	2	%1,1
Yara	10	%5,5
İdrar	11	%6,0
Kan	22	%12,1
Plevra	1	%0,5
Total	181	%100

Dentin Hassasiyeti ve Güncel Çözüm Önerileri

Simge GÜMÜŞ AYAZ [1]

1- Dr. Öğr. Üyesi; Batman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Bölümü, Batman/TÜRKİYE dtsimgegumus@gmail.com ORCID No: 0000-0003-1153-4545

ÖZET

Toplumların tüketim alışkanlıkları değişirken; kliniğe başvurulan sebepler de aynı ölçüde değişkenlik göstermektedir. Global boyutta, asitli içeceklere maruz kalma miktarındaki artış, takıntı haline getirilen estetik gülüş sağlamak amacıyla abraziv ürün kullanma ya da sıklıkla diş beyazlatma tedavilerine yapılan başvuru, diş eti çekilmesini tetikleyen oral hijyen alışkanlıkları gibi multifaktöriyel bir hastalık olan dentin hassiyeti, artan klinik başvuru sebeplerinin başında gelmektedir. Klinik prosedür çerçevesi ve uygulama yöntemlerinde yaşanan gelişmeler ışığında var olanı var olduğu haliyle koruma prensibi klinisyen uygulamalarında büyük bir öneme sahiptir ve bu önem her geçen gün artış göstermektedir. Bu uygulamaların başında hassiyete sebep olan diş eti çekilmesini original yerine yeniden konumlandırılmasını sağlama veya yüzeyde açığa çıkan dentin tübüllerini fizyoloij yapımlarla yeniden tıkama prosedürleri gelmektedir. Bu noktadan hareketle; dentin hassasiyeti sebebiyle başvuran hastaya mümkün olduğu kadar noninvaziv yaklaşımlar uygulanmaktadır. Tedavisi planlanan ve hassasiyet gösteren bölgeye ait diş eti çekilme miktarı, kron servikalinde gerçekleşen madde kaybı, servikal defekt tipi, mikroçatlak varlığı gibi pek çok etken tedavi alternatifi ve başarısını büyük ölçüde belirlemektedir. Bu tedavi alternatifleri; hassasiyet giderici ajan, lazer tedavisi, açık dentin yüzeyinin örtülmesi, dişeti çekilmesi tedavisi ve direkt restorasyon olarak sıralanabilmektedir. Hassasiyet gidermeye yönelik tedaviler planlanırken; biyouyumlu, non-sitotoksik, tamir dentinin oluşumunu destekleyen, yüksek örtücülük sağlayabilen, antibakteriyel özellikte, klinik uygulama ve kullanımı pratik ve ekonomik bir materyal seçilmelidir. Sıralanan bu özelliklerin tümünü karşılayabilen ideal bir materyal bulmak mümkün değilse de; ideale en yakın, en uygun materyal seçilerek tedavi planlanmalıdır. Dikkatli, hassas, kontrollü ve hasta için minimal doku kaybı sağlayan bu teknik ve uygun materyallerle başarı oranı oldukça yüksek sonuçlar ortaya çıkacaktır. Bu kitap bölümü aracılığıyla; dentin hassasiyeti üzerine son zamanlarda çalışılan güncel materyallerin doğru endikasyon ile birleştirilerek klinik başarıya katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dentin Hassasiyeti, Hipersensivite, Dentin Tübülleri, Desensitize Edici Tedaviler.

GİRİŞ

Dentin hassasiyeti (DH), diş hekimliğinde sıkça karşılaşılan kronik bir semptom olup tedavisi zor ve komplike bir olgudur (Nicola X. West, 2008:31). Ağız ortamına açılan dentinin ısısal, mekanik, kimyasal uyaranlara maruz kalması ile oluşur. Kısa, keskin ve lokalize edilebilen bir ağrı ile karakterizedir (Absi, 1987:280). Diş yüzeyinden mine kaybı veya servikalde diş eti çekilmesini takiben dentinin ağız ortamında açığa çıkması DH yatkınlığını arttıran en önemli iki faktördür. DH hastanın hayat kalitesini değişen oranlarda etkileyebilir. DH'nin sıklıkla tetiklendiği ana etken soğuk uyaran olup, asitli içecek ve tatlı gibi uyaranlara cevaben de ortaya çıkabilmektedir (Ress, 2000:860). Yapılan litaretür araştırmalarında, DH insidansının %10 ve %30 aralığında değiştiği rapor edilmiştir (Bartold, 2006:212, Ye, 2012:182). Bazı araştırmalar, kadınların daha sık oranda DH yaşadığını bildirmiştir. DH insidansı ile yaş ilişkisi tam olarak netlik kazanmamıştır. Yaştaki artış beraberinde periodontal hastalık sıklığında ve diş eti çekilmesinde artışı ile dentinin maruz kaldığı abraziv unsurlar etkisiyle DH artışı belirtilmşitir. Bazı çalışmalar; DH oranının en sık 30 ve 40'lı yaşlarda olduğunu ve bu yaş aralığından sonra kademeli olarak azaldığı tespit edilmiştir (Gillam, 1999:710; Fischer, 1992:272).

DH'nin etki mekanizması, dentin-pulpa kompleksi anatomi ve histolojisi ile ilişkilendirilir. Odontoblastlar, dentinde kollajen matriks sentezi ve mineralizasyonda rol almaktadır. Odontoblast hücreleri, dentin oluşum ve tamirinde önemli bir yere sahiptir (Holland, 199411). Dentin yapısı hipermineralize doku ile çevrilen tübül sistemlerinden oluşur. Dentin tübülü dentin lenfi ve odontoblast hücresi içerir. Yapılan araştırmalar ile, duyusal sinir hücreleri ile odontoblast hücre yapısı arasındaki fiziksel yakınlık doğrulanmıştır (Carda, 2006:141). Geçmişte DH ağrı mekanizması hakkında farklı teorilere öne sürülsede dentinal reseptör mekanizmasıyla dentin içindeki sinir uçlarının direkt uyarıldığı teori kabul görmektedir (Rapp, 1967:695). Bu teorinin yanı sıra; nöral hücrelerin dentin dış kısmında bulunmasının mümkün olmadığını iddia eden deneysel ve mikroskobik sonuçlar mevcuttur (Anderson, 1958:669).

DH oluşumunda günümüzde kabul gören teori Brännström'ın ortaya konduğu hidrodinamik mekanizma teorisidir. Bu teoride; ağrı mekanizması, ısı, mekanik ya da ozmotik değişiklikler ile dentin tübüllerindeki dentin lenfinin hareketi ile tetiklenir. Tübül içindeki dentin lenfi hareketleri nöral sinyal yaratarak baroreseptörü uyarır. Bu teori ile, klasik uyaranlara maruz kalan dentinde oluşan DHmakul şekilde açıklanır. Hava uygulanan dentin yüzeyi kurur ve dehidrate olan dış yüzeye doğru dentin lenfi akışı sağlanır. Bu akış ile oluşan dinamik sinir liflerini tetikleyerek ağrı oluşturur. Isısal bir uyarı dentin tübüllerinde büzülme ve dentin lenfinde akışa neden olur. Asidik ürünler, tuz ve şeker benzeri ozmotik uyaranlar da bu harekete neden olarak DH ağrısı yaratır (Johnson, 1974:29).

DH'nin oluşum mekanizmasında; dentin tübül çapı, tübül ağız açıklığı ve açık tübül sayısı en önemli faktörlerdendir. DH'li dişlerin incelendiği taramalı elektron mikroskobu (TEM) altında geniş ve açık tübül izlendiği doğrulanmıştır. DH'li dişlerin 8 kat daha fazla açık tübülü olduğu ve bu tübül çaplarının daha hacimli olduğu rapor edilmiştir (Marya, 2021:13). Tübül ağzında izlenen açıklığın asite bağlı demineralizasyon ve yetersiz remineralizasyonun sebep olduğu düşünülmektedir (pinto, 2010:390). Açığa çıkan dentin alanları tersiyer, reaktif skleroz, ikincil, üçüncül dentin birikimi ile kapanır (Tay, 2004:173). Peritübüler dentinde hipermineralizasyon ve tübüllere tükürük ve sıvılardan mineral çökelmesi reaktif skleroz ile tamamlanır (Addy, 2005:261). Normalde dentin, kronda mine ve kökte sement ile kaplanır. DH için predispozan faktörler; diş eti çekilmesi, sementte madde kaybı ve minede madde kaybını takiben dentin dokusunun açığa çıkmasıdır (Qeli, 2022:1266). Sadece dentin tübüllerinin periferik sonlarının açığa çıkması ile DH oluşması mümkündür (West, 2008:9).

DENTİN HASSASİYETİ

DH, çeşitli sebeplerle ağız ortamına açılan dentinde kimyasal, ısısal, ozmotik ve mekanik uyaranlar karşısında oluşan keskin, lokalize edilebilen ve kısa süren ağrı şeklinde betimlenir (Van loveren, 2018:10). Abfraksiyon, abrazyon ve erozyon gibi sert dokuda oluşan kayıp veya dişeti çekilmesini takiben izlenen sement kaybı sonucu dentinde tübüllerin açığa çıkması DH oluşmasının esas nedeni olarak kabul edilir (Addy, 2005:261). Yaptıkları çalışmada Orchardson ve Collins; dentin hassasiyeti belirtileri gösteren dişlerde %68 oranında dişeti çekilmesi tespit ederken, dişlerin %25'inde ise abraksiyon, atrizyon veya erozyon tespit etmişlerdir (Orchardson, 1987:253). DH oluşumunun bilinen bir diğer nedeni ise; diş yüzeyinde biriken mikrobiyal biofilm tabakasıdır. Kök yüzeyinde biriken mikrobiyal biofilm tabakası, dentinde demineralizasyona neden olur ve süreç tübüllerin açığa çıkmasıyla sonuçlanır (Kawasaki, 2001:439). Dişeti çekilmesi olan hastalarda açığa çıkan kök yüzeyi üzerinde mikrobiyal biofilm tabakası kontrol altına alındığı takdirde, DH görülme oranı düşüş eğilimi gösterir (Cox, 1994:266). Literatürde, açık tübüllerden mikroorganizma ve bakteri penetrasyonu ve takiben pulpal iltihaplanmaya neden olabileceği rapor edilmiştir (Love, 2002:171). Pulpada meydana gelen iltihap, DH oluşum ve şiddeti üzerinde etkilidir (Demi, 2009:9). Mikrobiyal biofilm tabakasının DH üzerindeki etkisi mevcut araştırmalara rağmen hala tartışmalıdır. Bartol ve ark. yaptıkları çalışma ile; en sık DH görülen dişeti çekilmesi alanlarında mikrobiyal biofilm tabakasının minimum seviyede olduğunu rapor etmişlerdir (Bartold, 2006:212). Dişeti çekilmesi ile sonuçlanan pek çok predispozan faktör mevcuttur. Fenestrasyon, malpoze dişler ve dehisens gibi anatomik tablolar, dişeti iltihabı ve periodontal cerrahi işlemlerin ardından dişeti çekilmesi

izlenebilmektedir [69]. Dişeti ile ilgili faktörler dışında parafonksiyonel alışkanlıklardan kaynaklı abfraksiyon, atrizyon ve abrazyon gibi dişlerin sert ve hatalı fırçalanması, asidik yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi sonucu oluşan erozyon da DH sebeplerinden sayılmaktadır (Drisko, 2002:385). DH toplumda sıkç rastlanan ciddi bir sağlık sorunudur. Yapılan bir araştırma, popülasyonun %8- 35 oranında DH problemi yaşadığını göstermiştir (Gillam, 1992:7). Yapılan bir başka çalışmada ise; popülasyonun %72,5- %98'nin kole bölgesinde DH prevelansı tespit edilmiştir. Periodontal olarak problemli hastalar (%60,3), periodontal sağlıklı kişilere oranla (%42,4) daha sık DH problemine rastlandığı belirtilmiştr tespit edilmiştir (Taani, 2002:118). Bununla birlikte; periodontal problemi olan hastalarda dentin tübüllerinde bakteri invazyonu tespit edilmiştir (Adriaens, 1988:97). DH prevelansı hakkında yapılan bir çalışmada ise, periodontal hastalık geçiren hastaların tümünde DH yaşadıkları bir dönem olduğu bildirilmiştir (Chabanski, 1997:666; Gillam, 1995:448). DH sıklıkla 20 ile 40 yaş aralığında görülürken; bu durumun sıklığı 40 ve 50'li yaşlarda azalış göstermektedir (Flynn, 1985:230). Bu azalışın nedeni; yaş artışıyla birlikte dentinin geçirgenlik ve sinir hassasiyetindeki azalmaya bağlanmaktadır. Yaşla birlikte yaşanan doğal sklerotik yapı artışı ve sekonder dentin oluşumunun da hassasiyet giderici etkisi söz konusudur (Bartold, 2006:212). Kadınlardaki DH erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kadınlarda daha sık karşılaşıldığı belirtilmiştir (Flynn, 1985:230). DH şikayetinde en güçlü faktörün soğuk maruziyeti olduğu, en sık rastlanılan predispozan etkenin ise dişeti çekilmesi olduğu bildirilmiştir (Chowdhary, 2019:64). Tüm dişlerde farklı oranda DH gözlemlenmekle birlikte, en sık küçük azı dişleri ve kesici dişlerde görülür (Nazir, 2018:376). DH yüzey açısından sıklıkla dişeti çekilmesinin en sık görüldüğü bukkal kole bölgesinde lokalizasyon gösterir (Addy, 1987:242).

1. Dentin Hassasiyetinde Oluşum Teorileri

Dentin hassasiyetinin etki mekanizmasını açıklamak üzere geliştirilen çeşitli teoriler mevcuttur (West, 2008:31). Bu teoriler; Odontoblastik transdüksiyon teori,

Nöral teorisi,

Hidrodinamik teori başlıkları altında toplanmaktadır.

a. Odontoblastik transdüksiyon teorisi

İlk kurulan hipotezlerden biri olup; 'dentin reseptör mekanizması' olarak da bilinmektedir. Açığa çıkan dentin yüzeyinde yer alan odontoblastik hücre uzantıları çeşitli fiziksel ve kimyasal uyaranlarla nörotransmitter salınmasına sebep olarak bu etkileri sinir uçlarına iletir. Bununla birlikte; yapılan çalışmalarda odontoblastik uzantılardan nörotransmitter madde salınımı herhangi bir şekilde kanıtlanamamıştır. Bu nedenle bu teori günümüzde kabul görmemektedir (Bartold, 2006:212).

b. Nöral teori

Yapılan diş tedavileri sırasında oluşan termal artış, çeşitl kimyasal ve fiziksel faktörlerle oluşan titreşimler dentin tübüllerinde bulunan ve pulpal ilişkili olan sinir ağının uyarılmasına neden olur. Ancak; bu teori de uyarının dentin tübüllerinde ilerleme sistemini, var olan sinir uçlarının bu iletiyi alma mekanizmasını net şekilde açıklayamadığı için kabul görmemiştir (Berman, 1985:216).

c. Hidrodinamik teori

Dentin hassasiyeti mekanizmasını açıklama amacıyla başvurulan hipotezler arasından en sık kabul gören teoridir (Addy, 2002:367). Bu teori ilk defa 1900 yıllında Gysi tarafından öne sürülmüş ve Brannstorm ve ark. 1963'te bu hipotez hakkında araştırmalarda bulunmuştur (Brannstorm, 1963:366). Bu çalışmalar sonucunda hassasiyet mekanizmasını hidrodinamik sistemle oluştuğu teorisine ulaşmışlardır. Bu teoriye göre; dentin tübülleri içerisindeki dentin lenfi ısısal, mekanik ve osmotik gibi değişkenlerin etkisiyle yer değiştirmektedir. Tübüllerdeki dentin lenfi oluşan hareketlerin etkisiyle baroreseptörlere ulaşarak sinirsel bir aktivasyon kazandırır. Dentin hassasiyetinden şikâyetçi dişlerin, şikâyetçi olmayanlara oranla sekiz kat fazla dentin tübülüne sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu gruplar arasındaki tübül çapları kıyaslandığında ise; iki kat hacimli tübül çapının söz konusu olduğu gözlemlenmiştir (Brannstrom, 1979:612). DH'de dentin tübülü sayı ve yarıçap hacmi etkilidir. Bununla birlikte; dentin yarıçapı tübül sayısından daha kritik bir etkendir. Tübüllerdeki akış hızı fiziksel olarak tübül çapının 4 katı ile doğru orantılıdır (West, 2013:9). Dentin lenfinin akışı dentin tübüllerinde basınç değişikliği yaratarak A delta sinir liflerini etkiler. Böylece, kısa ve keskin bir ağrı oluşur (Vongsavan, 1992:175). Pulpal dokuda bulunan ince miyelinsiz C lifler, trigeminal sinirin pulpayı uyaran dallarından olup lokalize edilemeyen, künt ağrıdan sorumludur (West, 2008:31). Hidrodinamik teori temelinde dentin dokusunun oral ortama açılması, tübüllerin açığa çıkması ve takiben de dentin tübüllerindeki mevcut dentin lenfinin hareketi yer almaktadır. Ağrının akut bir şekilde oluşması ısısal bir değişikliğe dentin lenfinin verdiği tepkiyle oluşan ısısal genleşme katsayısı tübülde oluşandan 10 kat büyüktür. Buradan hareketle, sıcak bir uyaran karşısında dentin lenfinin genleşmesi söz konusu iken soğuk uyaran karşısında ise dentin lenfinde büzülme meydana gelmektedir. Tuzlu ve şekerli besinler tüketildiğinde karşılaşılan hassasiyet ise ozmatik basınçtaki değişimle ile ilişkilendirilir. Dentin lenfinin ozmolarite değeri düşüktür. Bu sebeple; ozmalaritesi yüksek olan tuzlu ve şekerli besinler karşısında hareket etme eğilimi mevcuttur (Berman, 1985:216).

2. Dentin Hassasiyetinde Ayırıcı Tanılar

DH ile ilişkili klinik tablolarda tedavi sürecinden önce doğru teşhis ve ayırıcı tanılar kritik önem taşımaktadır. Farklı diş hastalıkları DH benzeri belirtiler gösterebilmektedir. Bu patolojiler dental veya periodontal olarak sınıflandırılmaktadır.

Dental problemler;

a. Çürük dişler
b. Kırılan dişler
c. Kırılan restorasyonlar
d. Restorasyon sonrasında oluşan hassasiyet
e. Restorasyonun marjinalinde oluşan sızıntı
f. Beyazlatma sonrasında oluşan hassasiyet
g. Abrazyon, erozyon, atrüzyon, abfraksiyon gibi çürüksüz lezyonlar
h. Diyet ve beslenmeye bağlı hassasiyet
i. Çatlak diş sendromu
j. İnsizal kenarda aşınmaya bağlı incelme
k. Palatogingival oluk'tur.

Periodontal problemler;

a. Dişeti çekilmesi
b. Apseli dişler
c. Dişeti iltihabı şeklinde sıralanabilmektedir.

Bu klinik tabloların birbirleriyle karışmaması için hastadan alınacak hassas ve detaylı bir anamnez ile yapılacak detaylı bir klinik ve radyografik muayene kritik öneme sahiptir (West, 2008:31).

3. Dentin Hassiyeti Tedavisi

Günümüzde DH tedavisinde pek çok farklı materyal kullanılabilmektedir. Teoriler arasında en çok kabul gören hidrodinamik teoriden yola çıkarak farklı tedavi ekolleri geliştirilmiştir. Bunlar; dentin tübüllerinde tıkaç oluşturma, dentin tübüllerindeki dentin lenfinin hareketinin minimalize edilmesi, dentin tübüllerinde bulunan dentin lenfinin hareketine karşı pulpal cevabın azaltılmasıdır (Hu, 2019:103). Bu tedavi ekollerinin performansını ölçmek için çok sayıda farklı çalışma yapılmıştır. Bu araştırmaları değerlendiren bir metaanaliz derlemede, materyallerin etki süresi ve derecesinin birbirinden farklı olmasına rağmen, tümünün plasebo etkisine karşı yüksek performans sergilediği ifade edilmiştir (Lin, 2013:53).

Grosman'a göre DH tedavisinde kullanılacak ajanların sahip olması gereken özellikler sırasıyla ;

- Etkisi uzun süreli olmalı,
- Pulpal irritasyona sebep olmamalı,
- Kısa süre içinde etkisini göstermeli,

- Uygulama sırasında ağrıya sebep olmamalı,
- Renk değişikliğine sebep olmamalıdır (Grossman,1935:592).

DH tedavileri ev veya ofiste yapılabilmektedir. Ev tipi DH tedavilerinin maliyeti daha düşük olup uygulaması daha kolay ve aynı anda çok sayıda dişe uygulanabilmektedir. Ofis tipi uygulamalar ise daha komplike uygulamalar olup genelde bir veya iki dişe spesifik olarak uygulanabilmektedir (West, 2008:31). DH tedavisinde kullanılan farklı özelliklere sahip ajanlar sinir desentisizasyonu sağlamak ve ağız ortamına açılan dentin tübüllerini tıkamak amacıyla kullanılmaktadır (Bartold, 2006:212). Kimyasal ajanların etki mekanizması net şekilde bilinmemesine rağmen sklerotik dentin oluşumunu indüklediği, peritübüler dentinde demineralizasyon sağladığı, protein çökelmesine sebep olduğu ve dentin tübüllerinde giriş tıkanıklığı sağladığı izlenmektedir (Greenhill,1981:686). Bu kimyasal ajanlar; anti-inflamatuar ajanlar, potasyum içerikli formülasyonlar, kalsiyum hidroksit, florit içerikli bileşikler olup literatürde çalışılmış kimyasal ajanlardandır (Lone, 2002:330; Pillon, 2004:1461; Singal, 2005:351). Fiziksel ajanlar; dentin yüzeyinde gözle görülebilir bir tıkaç oluşturup dentin yüzeyi ve ağız ortamını birbirinden izole etmeyi hedefler. DH tedavisi kapsamında kullanılan fiziksel ajanlarına; yumuşak doku greftleri, lazer sistemleri, simanlar, cila materyalleri, rezin ve kompozitlerdir (Demi, 2009:190; Bartold, 2006:212)

Tablo 1. Dentin Hassasiyetinde Tedavi Stratejileri (Solmaz, 2022:17)

1- **Sinirin Duyarsızlaştırılması:**	**Potasyum nitrat**	
2- Anti-enflamatuvar Ajanlar:	**Kortikosteroidler**	
3- Dentin Tübüllerinin Tıkanması veya Örtülmesi:	**a)Dentin Tübüllerinin Tıkanması** ➢ **İyonlar/Tuzlar:** i. Kalsiyum hidroksit ii. Ferröz oksit iii. Potasyum oksalat iv. Sodyum monofluorofosfat v. Sodyum florit vi. Sodyum florit –Stannöz florit vii. Kombinasyonu viii. Stannöz florit ix. Stronsiyum klorid ➢ **Protein Çökelticileri** i. Gluteraldehid Formaldehit ii. Gümüş nitrat Stronsiyum klorid heksahidrat **Kazein fosfopeptitler** **Parlatmak (Burnishing)** **Florit iyontoforezi**	**b) Dentin Örtücüler** **i. Cam iyonomer simanlar** **ii. Kompozitler** **iii. Rezinler** **iv. Vernikler** **v. Örtücüler** **vi. Metil metakrilat**
4- Periodontal Plastik Cerrahi Uygulamaları		
5- Lazerler		
6- Hassasiyeti Olan Dişe Protetik Restorasyon Uygulaması		

4. Dentin Hassasiyeti Tedavi Stratejileri

4.1. Fiziksel Ajanlar

a. Rezinler ve Adezivler

Uzun süredir DH tedavilerinde dentin tübüllerini örtmek amacıyla kullanılan rezin ve adeziv sistemlerin Kullanılma nedeni etkilerinin uzun süreli olmasıdır (Bra, 1974:422). Bu tedavide hedef; smear tabakasını elimine ederek

tübüllerde gap oluşması ve bu boşluklara rezin penetrasyonu sağlanmasıdır. Oluşan bu yapıyla DH tedavisi efektif şekilde sağlanmış olur (Miglani, 2010:218). Uzun soluklu yüksek etki gösteren söz konusu yapı bozulduğunda semptom ve belirtiler tekrar izlenmeye başlar. Rezin ve adeziv sistemlerle sürdürülen tedavi prosedürü sıklıkla lokal DH şikayetlerinde kullanılabilir (Bartold, 2006:212).

b. Lazerler

Lazer sistemleri, DH tedavilerinde umut veren yöntemlerden biridir. DH tedavisi amacıyla çok sayıda farklı lazer sistemine başvurulmaktadır. Bunlar arasında He-Ne, GaAlAs, Nd:YAG, CO_2 lazerler, Er:YAG ve Er,Cr:YSGG yer almaktadır. Günümüzde, özellikle CO_2 ile Er:YAG lazer sistemleri DH tedavilerinde kullanım alanı bulmuşlardır (Cakar, 2008:565). CO_2 lazer sistemleri foto-termal etki göstererek tübülleri daralttığı ve böylece tıkanma sapladığı belirtilmiştir (Al-Maliky, 2014:59). Er:YAG ve Er,Cr:YSGG lazer sistemi ise termo-mekanik ablasyon özelliğine sahip olup yüksek oranda emilirler (Sgolastra,2013:492; Yilmaz, 2011:249). GaAlAs lazer sistemlerinde; tersiyer dentin üretimi arttırılarak etki gösterir (Ladalardo, 2004:144). Lazer sistemlerinde DH tedavisinin başarısı kullanılan lazer türü ve kimyasal kombinasyonuna bağlı olarak %5-%100 oranlarında farklılık gösterebilmektedir. DH tedavilerinde, özellikle yaşanan son 10 yıl içerisinde lazer sistemlerinin tercih edilme oranı artış göstermiş ve uygulama alanlarını arttırmışlardır. Bu sistemlerin DH tedavisinde kimyasal ajanlar ile kombinasyonu in vitro ya da in vivo çalışmalarda başarılı sonuç vermiştir (Uslu, 2020:106; Cakar, 2008:565).

c. Periodontal Plastik Cerrahi Tedavi

DH tedavi prosedürleri arasına öncelikli teknik olarak akıllara gelmemesine rağmen; diğer tedavi seçeneklerinin etkisiz olduğu tablolarda tercih edilmektedir. Yapılan literatür araştırmalarında DH şikâyetiyle kliniğe başvuran hastaların %68 oranında dişeti çekilmesine de sahip olduğu gözlenmiştir (Orchardson, 1987:253). Periodontolojik cerrahi teknikler, kök yüzeyini örterek açığa çıkan tübüllerin kapanmasını sağlar. Böylece DH problemi yaşayan hastalaraa kalıcı ve estetik tedavi çözümleri sunar.

4.2 Kimyasal ajanlar

Anti-inflamatuvar ajanlar ve kortikosteroidler: DH tedavisi kapsamında kullanılması için denenmiş ajanlardandır. Dentine uygulanması, dentin tübüllerinde hacmen daralma ve tıkanmaya sebep olur. Mjor, yaptığı çalışmada dentin yüzeyine steroid uygulayarak peritübüler dentin mineralizasyonunda artış rapor etmiştir (Mjor, 1967:441). Dentin tübülünde lümen daralmış ve böylece tübüldeki dentin lenfinin hareketi azalmıştır. Bununla birlikte, ilgili literatürde etki mekanizması açıkça izah edilememiştir (Krauser,1986:307).

Potasyumoksalat: DH tedavisinde, Ca iyonlarıyla etkileşerek çözülmeyen kristaller oluşturur ve dentin tübüllerini tıkaması şeklinde etki gösterir (Greenhill, 1981:686). Potasyumoksalat smear tabakasına direkt uygulandığında aside dirençli bir tabaka oluşturarak da etki gösterir (Pashley, 1985:731). Pillon ve ark. yaptıkları çalışmada %3 potasyumoksalat jelinin DH tedavisindeki etkinliğini araştırmış, dentin yüzeyine tek seansta uygulanan %3 potasyumoksalat jelin DH azaltıcı etkisi olduğu sonucuna ulaşmışlardır (Pillon, 2004:1461. Bunun yanı sıra; potasyumoksalatın sitotoksik etkisinden dolayı klinik kullanımı sınırlıdır (Guo, 2015:347).

Dentin tübüllerini tıkayan-örten ajanlar

Kalsiyumhidroksit: DH tedavisinde oldukça etkili olduğunu gösteren çeşitli araştırmalar mevcuttur (McFall, 1986:141). Kalsiyumhidroksitin etki mekanizmasını peritübüler dentinin mineralizasyonunu sağlayarak sekonder dentin yapımını indükler. Duyu sinirlerinin aktivasyonunda direkt etkili olmadığı ifade edilmektedir (Berman, 1985:216). Periodontal tedavinin ardından açığa çıkan kök yüzeyine uygulanan kalsiyumhidroksit bir ve ikinci haftalar ile altıncı ayda DH etkinliği değerlendirilmiştir. Materyal uygulanmasının ardından altı ay etkisini devam ettirdiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte; popülasyonunun %2 oranında DH şikayetinin geçmediği bildirilmiştir Kalsiyum hidroksit uygulanırken dikkatli olunmalıdır, yüksek miktarlarda yumuşak doku ile temas ettiğinde alkali pH'sı nedeni irritasyona sebep olabilir (Levin, 1973:741).

Sodyumflorit: Yaptıkları çalışmada Hoyt ve ark; floritin dentin tübüllerini tıkayarak DH tedavisinde başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (Hoyt, 1943:1372). Farklı literatürler, açığa çıkan kök yüzeyinde diş macunu ve topikal formdaki floritin DH semptomlarını azaltığını öne sürmüştür (Kerns, 1991:421; Gedalia, 1978:269). Etki mekanizması tübüllerdeki Ca iyonuyla etkileşerek ve kalsiyumflorit kristalleri oluşturarak DH'yi gidermektir. Çözünemeyen bu kristaller açık tübüllerde tıkanma sağlar (Ehrligh, 1975:897). Tübüllere çöken kristallerin yüzeye tutunma sürelerini artırmak amacıyla çeşitli cilalara başvurulmuştur. Kumar ve Mehta dişlere %5 NaF cilası uygulayarak yapılan DH şikayetli dişlerin %33 oranında hızlı bir rahatlama rapor edilmiştir (Kumar, 2005:1140). Yaptıkları bi çalışmada Lan ve ark, fırça etkisiyle yüzeyden uzaklaşan NaF'nin peritübüler alanda kalarak açıktaki tübül çaplarını daralttığı sonucuna ulaşmışlardır (Lan, 1999:424). Yapılan bir başka araştırmada ise; florit cilasının DH tedavisinde başarıya ulaştığı ve 24 haftaya kadar etkili olduğu bulunmuştur (Ritter, 2006:1013). Diş macunu ve topikal ajan olarak farklı konsantrasyonlarda kullanılan sodyumflorit sodyummonoflorafosfat'a oranla daha efektif bulunmuştur (Kerns, 1991:421; Greenhill, 1981:686). Tek ajan ile yapılan uygulamalar DH tedavisinde etkili olmayabileceği ve her bireyin sahip olduğu bazı

farklılıklardan dolayı, hekimlerin detaylı anamnez ve muayene sonrasında hastaya özel tedavi prosedürü belirlenmelidir.

Kalay florit: çeşitli solüsyon ve gliserin jel ile birleştirilerek kullanılabilen kalayflorit yüksek minerale sahip yapısıyla tübül girişinde kalsifiye bir tıkaç oluşturarak etkisini gösterir (Fuhseth, 1970:833). Bunun yanı sıra; yapılan in vitro çalışmalarda kalayfloritin dentin yüzeyine çökelmesiyle açıkta olan tübülleri tıkadığı gösterilmiştir (Addy, 1983:351).

Flor iyontoforezi: Topikal floridin etkinliğini arttırabilmek amacıyla uygulanan bir yöntemdir. Genellikle bu yöntem elektrik yardımıyla florür iyonlarının tübül içerisine penetrasyonunu artırmayı amaçlamaktadır (Manning, 1961:731). %2 NaF iyontoferezi ile tek başına uygulanan %2 NaF solüsyon performansını karşılaştıran bir çalışmada DH karşısında daha efektif olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Kern, 1989:386).

Formaldehit ve gluteraldehit: DH tedavisinde bu iki ajan tükürük proteinlerinin çökelmesini sağlamaları sebebiyle kullanılmıştır (Bartold, 2006:212). Gluteraldehit, serum albümin ile girdiği tepkime sonucuna protein çökelterek tübül içerisinde dentin lenfinin akışını durduğu rapor edilmiştir (Lone, 2002:330). Formaldehitin etki mekanizması ise; net şekilde açıklanamamıştır (Absi, 1987:280). Oldukça kuvvetli fiksatif olan bu ajanlar kullanırken dokulara zarar vermemek adına çok dikkatli ve hassas olunmalıdır (Bartold, 2006:212).

Arginin kalsiyum karbonat içeren hassasiyet patı: bu ajanın geliştirilme felsefesi tükürüğün DH gidermedeki doğal mekanizmasının baz alınmasıdır (Kleinberg, 2002:42). Tükürükteki aminoasitlerden biri olan arginin, kalsiyumkarbonat ve fosfat ile çalışarak tübüllerde tıkanma meydana getirir. Ağız içi uygulamada + yüke sahip arginin, - yüklü dentin yüzeyine doğru ilerler. Bu süreci takiben, arginin tükürükte yer alan arginindeaminaz enzimiyle deamine edilir. Sonuçta, yüksek bazik özellikteki amonyak ağız içi pH'yı arttırarak dentin yüzeyi ve tübüllerde kalsiyumfosfat birikimini indükler (Van Loveren, 2018:1). Temel bileşenleri fizyolojik pH'da + yüke sahip aminoasit arginin, pH tamponu amacıyla kullanılan bikarbonat ve Ca kaynağı olarak tercih edilen kalsiyumkarbonattır. Bu sistem; Pro-ArginTM olarak isimlendirilmiş olup tübüllerde sağlam kapanma sağlayarak DH tedavisinde başarılı olduğu bildirilmiştir. Arginin içerikli ajanın diğerlerine oranla üstün olması iki nedene bağlanmıştır. Birinci neden; içerikte yer alan Ca ve argininin tükürük doğal yapısında bulunması iken, ikinci neden ise; ajanın içeriğinde yer alan arginin ve kalsiyumkarbonatın etkisiyle dentin yüzey ve tübüllerinde dentin benzeri Ca ve fosfat içeren bir katman oluşturmasıdır (Kleinberg, 2002:42).

Petrou ve ark, yaptıkları bir çalışmada; argininin tübülleri tıkaması, dentin lenfi hareketinin durdurulması, oluşan tıkacın içeriği ve asit ataklar karşısındaki dayanıklığı ve pulpal basıncı araştırmıştır. Bu ajan, etki mekanizması gereği; dentin açıklığı olan yüzeye uygulandığında kalsiyumfosfat iyonları ve tükürükte yer alan glikoproteinler dentin yüzeyinde bir tabaka oluşturur. Kalsiyumkarbonatın açık tübüllere yönelmesinde argininin aminoasidinin etkin olduğu belirtilmiştir. Bu tabaka doğal yolla oluştuğunda asit atakları ve fırçalamaya karşı dayanıksız olduğu için; fırçalama ve asit atakları karşısında kolayca yüzeyden uzaklaşır. DH giderici arginin kalsiyumkarbonat içeren pat fırçalama ve asit ataklarına karşı dirençli bir özelliğe sahiptir (Petrou, 2009:23).
Yapılan sekiz haftalık klinik bir araştırmada 1450 ppm flor ile kombine şekilde kullanılan macunların DH'yi büyük ölçüde azaltarak tübüllerin arginin, kalsiyumkarbonat ve fosfat ile tıkadığı bildirilmiştir. Uygulama olarak dişlerin günde 2 kez fırçalanması ve haftada 1 dakikalık topikal uygulamalar önerilmektedir (Cummins, 2010:13). Yaptıkları çalışmada Schiff ve ark, periodontal temizlik yapılan hastalara %8 oranında arginin-kalsiyumkarbonat içeren DH patı ve başka bir içeriğe sahip DH patı kullanılmıştır. Etkileri arasındaki farkı incelemek amacıyla dördüncü haftada yapılan testlerde mekanik ve hava uyaranı karşısında arginin grubunda diğer gruba oranla DH azalmasında anlamlı derecede üstün performans bulunmuştur (Schiff, 2009:15). Yapılan bir diğer çalışmada, periodontal temizlik öncesi polisaj patı uygulanan kontrol grubu ile %8 arginin kalsiyumkarbonat içeren test grubu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmadan çıkan sonuçlarda; test grubunda DH şikayetlerinde başlangıca göre anlamlı derecede azalma izlenmiştir. Test grubu, kontrol grubuna oranla anlamlı derecede üstün olduğu rapor edilmiştir (Hamlin, 2009:16).
Arginin hakkında uzun dönem etkileri araştırılan sınırlı araştırma mevcut olmkala birlikte; araştırmalar genelde üç aylık dönemleri içermektedir. Yapılan bu araştırmalarda da üç aydan sonra etkilerinin başlangıç düzeyine kadar düştüğü sonucuna ulaşılmıştır (Hall, 2017:36; Kapferer, 2013: 994).

Nanohidroksiapatit: bu bileşikler kalsiyum -fosfat rezervuarı olarak fonksiyon görür. Diş minesinin bu bileşikler ile doymasını sağlayarak remineralizasyonda görev alır (Hanning, 2012:53). Bu fonksiyonun yanı sıra; nanohidroksiapatidin tükürük Ca konsantrasyonunu arttırıcı etkisi olduğu tespit edilmiştir (Schafer, 2009:321). Bu bilgiler ışığında bu bileşiğin, tübülleri tıkama yoluyla DH tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür ve takiben konu hakkında farklı in vitro araştırmalar yapılmıştır (Al-Maliky, 2014; Kulal, 2016:51).
Yapılan çok sayıda araştırmada tübüllerin tıkamasında yüksek performansa sahip bir ajan olduğu sonucuna varılmıştır. Bennett ve ark, yaptıkları bir çalışmada; nanohidroksiapatid, NovaMin ve sodyum monoflora fosfat içerikli macunların tubül tıkama potansiyelini TEM altında karşılaştırmıştır.

Nanohidroksiapatid ve NovaMin içerikli macunlar, tübül tıkanmasında sodyum monofloro fosfata oranla başarılı bulunmuştur (Amaechi, 2015:33). Huang ve ark tarafından yürütülen bir başka çalışmada ise; %10 nanohidroksiapatit solüsyonun çürük lezyonlarda remineralizasyon sağladığı ve kalsiyum-fosfat rezervuar fonksiyonu gördüğü ve demineralizasyonda azalma remineralizasyonda artış sağladığı rapor edilmiştir (Huang, 2011:460). Güncel literatürde nanohidroksiapatit içerikli DH ajanları umut verici olarak kabul edilmektedir (Kunam, 2016:239; Kulal, 2016:51; Rajguru, 2017:450). King ve ark tarafından minede oluşturulan yapay çürük lezyonlarının remineralizasyonu üzerine yapılan bir çalışmada, nanohidroksiapatit ve 1100 ppm NaF içeren iki farklı macunun remineralizasyon performansı karşılaştırılmıştır. On günlük pH döngüsündeki azalmalar incelendiğinde, nanohidroksiapatit içerikli macunun NaF içerikli macuna benzer performans gösterdiği bildirilmiştir (King, 2006:85). Bu sebeple, nanohidroksiapatitin DH tedavisinde etkinliği kesin bir sonuca ulaşamamış olup konu araştırılmaya açıktır.

Kimyasal ajanların uygulama yöntemleri

Son dönemde yapılan klinik araştırmalarda, DH tedavisinde kullanılabilen kimyasal ajanların farklı teknikler ile kullnılması ile DH giderilmesinde olumlu sonuçlara ulaşılabileceği öngörülmüştür (Creeth, 2019:1105; Chansamat, 2020:236). Diş fırçalama öncesinde DH olan bölgelere direkt hassasiyet giderici ajan uygulanması 'odaklı fırçalama' tekniği olarak adlandırılmıştır. DH olan bölgedeki dişleri belirli bir süre önfırçalama ile veya diş macununu parmak masajı yolu ile uygulamanın avantajlı olduğu bildirilmiştir (Chansamat, 2020:236). Creeth ve ark 2021 tarihli çalışmalarında geleneksel fırçalama tekniği ile bu tekniğe ek DH giderici ajan parmak masajı ile lokal uygulamasının, tek başına diş fırçalama tekniğine oranla hassasiyette anlamlı derecede azalma gösterdiğini rapor etmişlerdir (Creeth, 2021:8; He, 2011:336). Odaklı fırçalama tekniği araştırmaya açık güncel bir teknik olup herhangi bir in vitro araştırmada henüz kullanılmamıştır.

Dentin tübül penetrasyon derinliğinin lazer taramalı konfokal mikroskop ile incelenmesi

DH şikâyeti yaşanan dişlerde dentin geçirgenliği yüksektir. DH tedavisinde kullanılacak ajanların dentin tübüllerine yüksek oranda penetrasyonu tedavi başarısı anlamında oldukça önemlidir. Derin penetrasyon sağlanan durumlarda dentin lenfinin hareketi ve dentin geçirgenliği azaltılarak etkin performans göstermesi beklenmektedir (Rimondini, 1995:899; Pashley, 1994:73). Tübül penetrasyonu derinliğinin incelenmesinde sıklıkla başvurulan yöntemlerden biri TEM incelemesidir. Bununla birlikte, TEM incelenmesinde işlem öncesinde örnekler altın ile kaplanmalıdır ki bu süreçte örneklerin zarar görme ihtimali söz konusudur. Örneklerin incelenmesi aşamasında yüksek

oranda büyütmeler yapılması örnekte genel inceleme yapılmasını engeller (Okşan, 1993:301). Tüm bu olumsuz ihtimallere karşın dentin tübül penetrasyon derinlik incelemelerinde sıklıkla lazer taramalı konfokal mikroskop (LTKM) tercih edilmektedir. LTKM kullanımının çeşitli avantajları söz konusudur. Öncelikle, LTKM'de düşük oranda bir büyütme ile örnek yüzeyinde geniş bir görüntü alanı sağlar. LTKM'de görüntü eldesi için örneklere zarar verme olasılığı bulunan ek uygulama gerektirmez ve örnek bütünlüğünde daha iyi korunma sağlanır. LTKM nadiren görüntülerde süperpozisyon yaratır. LTKM geniş sahaların kolayca değerlendirilmesi için kullanılan floresansların ciddi katkısı söz konusudur (Sungur, 2107:452). LTKM sayesinde kalın, opak, suni örnekler de incelenebilir. Üstelik preperatların belli bir incelikte olma zorunluluğu yoktur. LTKM:

- Farklı düzlemlerden alınan kesitler yardımıyla preperatların üç boyutlu izlenmesine olanak sunar.
- Yüksek çözünürlükte görüntü elde edilmesini sağlar.
- Görüntülerin saklanarak ölçüm yapılmasına imkân sağlar.
- Optik kesitler elde edilmesini sağlar. Böylece nicel analizler yapılabilmesini sağlar(Garcia-Herraiz, 2012:569).

Yapılan literatür araştırmalarına göre; DH'nin tamamen ortadan kaldırılma veya kalıcı bir tedavinin mümkün değildir. Bununla birlikte; çözüme ulaştırılamayan DH, bakteriyal biofilm tabakası kontrolünü güçleştirerek periodontal hastalıkların yanı sıra çürük oluşma riskini de arttırmaktadır (West, 2014:108). Bu noktada, DH şikâyeti ile kliniğe başvuran hastaların kişisel destekleyici uygulamaları DH önlenmesi açısından uygulanabilecek en pratik, en basit ve birincil tekniktir. DH tedavisinde kişisel uygulamalarla kullanılan ajanların kullanım tekniği birtakım farklılıklar gösterebilir. Son dönemde yapılan güncel çalışmalarda, DH'nin giderilmesinde özellikle parmak ucu masajı ile odaklı diş fırçalama tekniği de araştırılmaktadır. Dişlerin tamamını fırçalamaya ilaveten odaklı diş fırçalama tekniğiyle hassasiyet giderici ajanın ekstra bölgesel uygulanması sonucunda, tek başına diş fırçalamaya oranla hassasiyette anlamlı ölçede azalma olduğunu rapor eden klinik çalışmalar mevcuttur (Chansamat, 2020:236; Creeth, 2019:1105). Literatür geçmişinde konu hakkında çok sayıda çalışma bulunsa da, DH tedavisinde etkisi kanıtlanmış, ekonomik, praitk, hasta tarafından kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir net bir ajan hala bulunmamaktadır. Buradan hareketle, farklı DH giderici ajanların karşılaştırıldığı ve etkinliğinin değerlendirildiği in-vitro/in-vivo çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

Absi, E. G., Addy, M., Adams, D. (1987). Dentine hypersensitivity: a study of the patency of dentinal tubules in sensitive and non-sensitive cervical dentine. Journal of clinical periodontology, 14(5), 280-284.

Addy, M. (2002). Dentine hypersensitivity: New perspectives on an old problem. International Dental Journal, 52(S5P2), 367-375.

Addy, M. (2005). Tooth brushing, tooth wear and dentine hypersensitivity—are they associated? International dental journal, 55, 261-267.

Addy, M., Dowell, P. (1983). Dentine hypersensitivity-A review: Clinical and in vitro evaluation of treatment agents. Journal of clinical periodontology, 10(4), 351-363.

Addy, M., Mostafa, P., Newcombe, R. G. (1987). Dentine hypersensitivity: the distribution of recession, sensitivity and plaque. Journal of Dentistry, 15(6), 242-248.

Adriaens, P. A., De Boever, J. A., Loesche, W. J. (1988). Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans.

Al-Maliky, M. A., Mahmood, A. S., Al-Karadaghi, T. S., Kurzmann, C., Laky, M., Franz, A.,Moritz, A. (2014). The effects of CO2 laser with or without nanohydroxyapatite paste in the occlusion of dentinal tubules. The Scientific World Journal, 2014.

Amaechi, B. T., Mathews, S. M., Ramalingam, K.,Mensinkai, P. K. (2015). Evaluation of nanohydroxyapatite-containing toothpaste for occluding dentin tubules. Am J Dent, 28(1), 33-39.

Anderson, D. J., Curwen, M. P.,Howard, L. V. (1958). The sensitivity of human dentin. Journal of Dental Research, 37(4), 669-677.

Bartold, P. M. (2006). Dentinal hypersensitivity: a review. Australian dental journal, 51(3),212-218.

Berman, L. H. (1985). Dentinal sensation and hypersensitivity: a review of mechanisms and treatment alternatives. Journal of periodontology, 56(4), 216-222.

Brännström, M. (1963). Dentin sensitivity and aspiration of odontoblasts. The Journal of the American Dental Association, 66(3), 366-370.

Cakar, G., Kuru, B., Ipci, S. D., Aksoy, Z. M., Okar, I.,Yilmaz, S. (2008). Effect of Er: YAG and CO2 lasers with and without sodium fluoride gel on dentinal tubules: a scanning electron microscope examination. Photomedicine and laser surgery, 26(6), 565-571.

Carda, C., Peydro, A. (2006). Ultrastructural patterns of human dentinal tubules, odontoblasts processes and nerve fibres. Tissue and Cell, 38(2), 141-150.

Chabanski, M. B., Gillam, D. G., Bulman, J. S., Newman, H. N. (1997). Clinical evaluation of cervical dentine sensitivity in a population of patients referred to a specialist periodontology department: a pilot study. Journal of oral rehabilitation, 24(9), 666-672.

Chansamat, R., Samnieng, P. (2020). Comparison the Cost- Effectiveness of Reducing Dentin Hypersensitivity Between Brushing and Massage with Desensitizing Toothpaste Method and Dentinal Tubule Sealant Application Method. Journal of International Dental and Medical Research, 13(1), 236-240.

Chowdhary, Z., Gupta, P., Kaur, J., Garg, Y., Swarup, N. (2019). Multifaceted assessment of dentine hypersensitivity, evaluation of demographic prevalence along with associated factors: A cross-sectional study. Journal of Indian Society of Periodontology, 23(1), 64.

Cox, C. F. (1994). Etiology and treatment of root hypersensitivity. American journal of dentistry, 7(5), 266-270.

Creeth, J. E., Goyal, C., Qaqish, J., Maclure, R.,Holt, J. S. (2021). Efficacy of an occluding toothpaste on dentinal hypersensitivity over 14 days. BDJ open, 7(1), 1-8.

Creeth, J., Maclure, R., Seong, J., Gomez-Pereira, P., Budhawant, C., Sufi, F., West, N. (2019). Three randomized studies of dentine hypersensitivity reduction after short-term SnF2 toothpaste use. Journal of clinical periodontology, 46(11), 1105-1115.

Cummins, D. (2010). Recent advances in dentin hypersensitivity: clinically proventreatments for instant and lasting sensitivity relief. American Journal of Dentistry, 23, 3A-13A.

Demi, M., Delmé, K. I., De Moor, R. J. (2009). Hypersensitive Teeth: Conventional vs Laser Treatment Part I: Conventional Treatment of Dentin Hypersensitivity. Journal of Oral Laser Applications, 9(1).

Drisko, C. H. (2002). Dentine hypersensitivity–dental hygiene and periodontal considerations. International dental journal, 52(S5P2), 385-393.

Ehrligh, J., Hochman, N., Gedalia, I.,Tal, M. (1975). Residual fluoride concentrations and scanning electron microscopic examination of root surfaces of human teeth after topical application of fluoride in vivo. Journal of Dental Research, 54(4), 897-900.

Fischer, C., Fischer, R. G. Wennberg, A. (1992). Prevalence and distribution of cervical dentine hypersensitivity in a population in Rio de Janeiro, Brazil. Journal of dentistry, 20(5), 272-276.

Flynn, J., Galloway, R., Orchardson, R. (1985). The incidence of 'hypersensitive'teeth in the West of Scotland. Journal of Dentistry, 13(3), 230-236.

Fuhseth, R. (1970). A study of experimentally exposed and fluoride treated dental cementum in pigs. Acta Odontologica Scandinavica, 28(6), 833-850.

García-Herraiz, A. (2012). Applications of Confocal Laser Scanning Microscopy in Dentistry. Study of the changes of the post-extraction sites. Current Microscopy Contributions to Advances in Science and Technology, 569-81.

Gedalia, I., Brayer, L., Kalter, N., Richter, M., Stabholz, A. (1978). The effect of fluoride and strontium application on dentin: in vivo and in vitro studies. Journal of Periodontology, 49(5), 269-272.

Gillam, D. G., Chabanski, M. B., Bulman, J. S., Newman, H. N. (1995). Self-reporting of tooth sensitivity in a selected population of patients. Journal of Dental Research, 74, 448.

Gillam, D. G., Newman, H. N., Bulman, J. S.,Davies, E. H. (1992). Dentifrice abrasivity and cervical dentinal hypersensitivity. Results 12 weeks following cessation of 8 weeks' supervised use. Journal of periodontology, 63(1), 7-12.

Gillam, D. G., Seo, H. S., Bulman, J. S., Newman, H. N. (1999). Perceptions of dentine hypersensitivity in a general practice population. Journal of oral rehabilitation, 26(9), 710-714.

Greenhill, J. D.,Pashley, D. H. (1981). The effects of desensitizing agents on the hydraulic conductance of human dentin in vitro. Journal of Dental Research, 60(3), 686-698.

Grossman, L. I. (1935). A systematic method for the treatment of hypersensitive dentin. *The Journal of the American Dental Association (1922)*, *22*(4), 592-602.

Guo, C., McMartin, K. E. (2005). The cytotoxicity of oxalate, metabolite of ethylene glycol, is due to calcium oxalate monohydrate formation. Toxicology, 208(3), 347-355.

Hall, C., Mason, S., Cooke, J. (2017). Exploratory randomised controlled clinical study to evaluate the comparative efficacy of two occluding toothpastes–a 5% calcium sodium phosphosilicate toothpaste and an 8% arginine/calcium carbonate toothpaste–for the longer-term relief of dentine hypersensitivity. Journal of Dentistry, 60, 36-43.

Hamlin, D., Phelan Williams, K., Delgado, E. V. A. R. I. S. T. O., Zhang, Y. P., DeVizio,vW.,Mateo, L. R. (2009). Clinical evaluation of the efficacy of a desensitizing paste containing 8% arginine and calcium carbonate for the in-office relief of dentin hypersensitivity associated with dental prophylaxis. American Journal of Dentistry, 22(Special No. A), 16A-20A.

Hannig, M.,Hannig, C. (2012). Nanotechnology and its role in caries therapy. Advances in dental research, 24(2), 53-57.

He, T., Chang, J., Cheng, R., Li, X., Sun, L.,Biesbrock, A. R. (2011). Clinical evaluation of the fast onset and sustained sensitivity relief of a 0.454% stannous fluoride dentifrice compared to an 8.0% arginine-calcium carbonate-sodium monofluorophosphate dentifrice. American Journal of Dentistry, 24(6), 336-340.

Holland, G. R. (1994). Morphological features of dentine and pulp related to dentine sensitivity. Archives of oral biology, 39, S3-S11.

Hoyt, W. H., Bibby, B. G. (1943). Use of sodium fluoride for desensitizing dentin. The Journal of the American Dental Association, 30(17), 1372-1376.

Hu, M. L., Zheng, G., Lin, H., Yang, M., Zhang, Y. D., Han, J. M. (2019). Network meta-analysis on the effect of desensitizing toothpastes on dentine hypersensitivity. Journal of Dentistry, 88, 103-170.

Huang, S., Gao, S., Cheng, L.,Yu, H. (2011). Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study. Caries research, 45(5), 460-468.

Johnson, G.,Brännström, M. (1974). The sensitivity of dentin changes in relation to conditions at exposed tubule apertures. *Acta Odontologica Scandinavica*, *32*(1), 29-38.

Kapferer, I., Pflug, C., Kisielewsky, I., Giesinger, J., Beier, U. S.,Dumfahrt, H. (2013). Instant dentin hypersensitivity relief of a single topical application of an in-office desensitizing paste containing 8% arginine and calcium carbonate: a split-mouth, randomized-controlled study. Acta Odontologica Scandinavica, 71(3-4), 994-999.

Kawasaki, A., Ishikawa, K., Suge, T., Shimizu, H., Suzuki, K., Matsuo, T., Ebisu, S. (2001). Effects of plaque control on the patency and occlusion of dentine tubules in situ. Journal of oral rehabilitation, 28(5), 439-449.

Kern, D. A., McQuade, M. J., Scheidt, M. J., Hanson, B.,Van Dyke, T. E. (1989). Effectiveness of sodium fluoride on tooth hypersensitivity with and without iontophoresis. Journal of periodontology, 60(7), 386-389.

Kerns, D. G., Scheidt, M. J., Pashley, D. H., Horner, J. A., Strong, S. L., Van Dyke, T. E. (1991). Dentinal tubule occlusion and root hypersensitivity. Journal of periodontology, 62(7), 421-428.

King, N. M., Itthagarun, A., Cheung, M. (2006). Remineralization by nanohydroxyapatite-containing dentifrice: A pH cycling study using slurry. J Dent Res, 85.

Kleinberg, I. (2002). SensiStat. A new saliva-based composition for simple and effective treatment of dentinal sensitivity pain. Dentistry today, 21(12), 42-47.

Krauser, J. T. (1986). Hypersensitive teeth. Part II: Treatment. The Journal of prosthetic dentistry, 56(3), 307-311.

Kulal, R., Jayanti, I., Sambashivaiah, S., Bilchodmath, S. (2016). An in-vitro comparison of nano hydroxyapatite, novamin and proargin desensitizing toothpastes-A SEM Study. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 10(10), ZC51.

Kumar, N. G.,Mehta, D. S. (2005). Short-term assessment of the Nd: YAG laser with and without sodium fluoride varnish in the treatment of dentin hypersensitivity–a clinical and scanning electron microscopy study. Journal of periodontology, 76(7), 1140-1147.

Kunam, D., Manimaran, S., Sampath, V., Sekar, M. (2016). Evaluation of dentinal tubule occlusion and depth of penetration of nano-hydroxyapatite derived from chicken eggshell powder with and without addition of sodium fluoride: An in vitro study. Journal of Conservative Dentistry: JCD, 19(3), 239.

Ladalardo, T. C. C. G. P., Pinheiro, A., Campos, R. A. D. C., Brugnera Júnior, A., Zanin, F., Albernaz, P. L. M., Weckx, L. L. M. (2004). Laser therapy in the treatment of dentine hypersensitivity. Brazilian dental journal, 15, 144-150.

Lan, W. H., Liu, H. C.,Lin, C. P. (1999). The combined occluding effect of sodium fluoride varnish and Nd: YAG laser irradiation on human dentinal tubules. Journal of Endodontics, 25(6), 424-426.

Levin, M. P., Yearwood, L. L.,Carpenter, W. N. (1973). The desensitizing effect of calcium hydroxide and magnesium hydroxide on hypersensitive dentin. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 35(5), 741-746.

Lin, P. Y., Cheng, Y. W., Chu, C. Y., Chien, K. L., Lin, C. P.,Tu, Y. K. (2013). In-office treatment for dentin hypersensitivity: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, *40*(1), 53-64.

Lone, A., Finger, W. J. (2002). Clinical evaluation of the role of glutardialdehyde in a one-bottle adhesive. American journal of dentistry, 15(5), 330-334.

Love, R. M., Jenkinson, H. F. (2002). Invasion of dentinal tubules by oral bacteria. Critical reviews in oral biology & medicine, 13(2), 171-183.

Manning, M. M. (1961). New approach to desensitization of cervical dentin. Dent Surv, 37, 731.

Marya, C. M., Jain, S., Nagpal, R., Kataria, S., Taneja, P., Mavi, S. (2021). Comparative Efficacy of Cow Milk, KNO_3, and Warm Saline Rinses in Treating

Dentin Hypersensitivity Following Nonsurgical Periodontal Treatment: A Randomized Controlled Trial. Cureus, 13(1).

McFall Jr, W. T. (1986). A review of the active agents available for treatment of dentinal hypersensitivity. Dental Traumatology, 2(4), 141-149.

Miglani, S., Aggarwal, V., Ahuja, B. (2010). Dentin hypersensitivity: Recent trends in management. Journal of conservative dentistry: JCD, 13(4), 218.

Mjör, I. A. (1967). Histologic studies of human coronal dentine following the insertion of various materials in experimentally prepared cavities. Archives of Oral Biology, 12(4), 441-IN3.

Nazir, M. A., Almas, K., Majeed, M. I., Majeed, A., Ahmed, S. Z. (2018). A cross sectional study of dentin hypersensitivity among dental students and interns. Journal of International Dental and Medical Research, 11(2), 376-382.

Okşan, T., Aktener, B. O., Şen, B. H.,Tezel, H. (1993). The penetration of root canal sealers into dentinai tubules. A scanning electron microscopic study. International Endodontic Journal, 26(5), 301-305.

Orchardson, R., Collins, W. J. (1987). Clinical features of hypersensitive teeth. British dental journal, 162(7), 253-256.

Pashley, D. H. (1994). Dentine permeability and its role in the pathobiology of dentine sensitivity. *Archives of oral biology*, *39*, S73-S80.

Pashley, D. H., Galloway, S. E. (1985). The effects of oxalate treatment on the smear layer of ground surfaces of human dentine. Archives of Oral Biology, 30(10), 731-737.

Petrou, I., Heu, R., Stranick, M., Lavender, S., Zaidel, L., Cummins, D., ... Gimzewski, J. K. (2009). A breakthrough therapy for dentin hypersensitivity: how dental products containing 8% arginine and calcium carbonate work to deliver effective relief of sensitive teeth. Journal of Clinical Dentistry, 20(1), 23.

Pillon, F. L., Romani, I. G.,Schmidt, É. R. (2004). Effect of a 3% potassium oxalate topical application on dentinal hypersensitivity after subgingival scaling and root planing. Journal of periodontology, 75(11), 1461-1464.

Pinto, S. C. S., Batitucci, R. G., Pinheiro, M. C., Zandim, D. L., Spin-Neto, R., Sampaio, J. E. C. (2010). Effect of an acid diet allied to sonic toothbrushing on root dentin permeability: an in vitro study. Brazilian dental journal, 21, 390-395.

Qeli, E., Toti, Ç., Odorici, A., Blasi, E., Tragaj, E., Tepedino, M., Meto, A. (2022). Effectiveness of Two Different Fluoride-Based Agents in the Treatment of Dentin Hypersensitivity: A Prospective Clinical Trial. Materials, 15(3), 1266.

Rajguru, S. A., Padhye, A. M., Gupta, H. S. (2017). Effects of two desensitizing dentifrices on dentinal tubule occlusion with citric acid challenge: Confocal laser scanning microscopy study. Indian Journal of Dental Research, 28(4), 450.

Rapp, R., Avery, J. K., Strachan, D. S. (1967). The distribution of nerves in human primary teeth This study was supported in part by USPHS research grant DE 01604 from the National Institute of Dental Research, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland and grant 695 of the H. Rackham Fund of the University of Michigan.

Rees, J. S. (2000). The prevalence of dentine hypersensitivity in general dental practice in the UK. Journal of clinical periodontology, 27(11), 860-865.

Rimondini, L., Baroni, C.,Carrassi, A. (1995). Ultrastructure of hypersensitive and non-sensitive dentine: A study on replica models. Journal of clinical periodontology, 22(12), 899-902.

Ritter, A. V., de Dias, W. L., Miguez, P., Caplan, D. J.,Swift Jr, E. J. (2006). Treating cervical dentin hypersensitivity with fluoride varnish. The Journal of the American Dental Association, 137(7), 1013-1020.
Schäfer, F., Beasley, T.,Abraham, P. (2009). In vivo delivery of fluoride and calcium from toothpaste containing 2% hydroxyapatite. International dental journal, 59(6), 321-324.

Schiff, T., Delgado, E. V. A. R. I. S. T. O., Zhang, Y. P., Cummins, D. I. A. N. E., DeVizio, W.,Mateo, L. R. (2009). Clinical evaluation of the efficacy of an in-office desensitizing paste containing 8% arginine and calcium carbonate in providing instant and lasting relief of dentin hypersensitivity. American journal of dentistry, 22(Special No A), 8A-15A.

Sgolastra, F., Petrucci, A., Severino, M., Gatto, R., Monaco, A. (2013). Lasers for the treatment of dentin hypersensitivity: a meta-analysis. Journal of dental research, 92(6), 492- 499.

Singal, P., Gupta, R., Pandit, N. (2005). 2% sodium fluoride-iontophoresis compared to a commercially available desensitizing agent. Journal of periodontology, 76(3), 351-357.

Solmaz, U. (2022). Dentin hassasiyeti tedavisinde kullanılan farklı hassasiyet ajanlarının dentin tübüllerine etkisinin lazer taramalı konfokal mikroskop ile in vitro incelenmesi (Master's thesis, Altınbaş Üniversitesi/Lisansüstü Eğitim Enstitüsü).

Sungur, D. D., Aksel, H., Purali, N. (2017). Effect of a low surface tension vehicle on the dentinal tubule penetration of calcium hydroxide and triple antibiotic paste. Journal of endodontics, 43(3), 452-455.

Taani, S. Q., Awartani, F. (2002). Clinical evaluation of cervical dentin sensitivity (CDS) in patients attending general dental clinics (GDC) and periodontal specialty clinics (PSC). Journal of clinical periodontology, 29(2), 118-122.

Tay, F. R., Pashley, D. H. (2004). Resin bonding to cervical sclerotic dentin: a review. Journal of Dentistry, 32(3), 173-196.
Uslu, Y. S.,Donmez, N. (2020). The effects on dentin tubules of two desensitising agents in combination with Nd: YAG laser: An in vitro analysis (CLSM and SEM). Optics & Laser Technology, 129, 106225.

Van Loveren, C., Schmidlin, P. R., Martens, L. C.,Amaechi, B. T. (2018). Dentin hypersensitivity management. Clinical Dentistry Reviewed, 2(1), 1-10.

West, N., Seong, J., Davies, M. (2014). Dentine hypersensitivity. Erosive ToothbWear, 25, 108-122.

West, N. X., Lussi, A., Seong, J., Hellwig, E. (2013). Dentin hypersensitivity: pain mechanisms and aetiology of exposed cervical dentin. Clinical oral investigations, 17(1), 9-19.

West, N. X., Moran, J. M. (2008). Home-use preventive and therapeutic oral products. Periodontology 2000, 48(1), 7-9.

West, Nicola X. (2008). Dentine hypersensitivity: preventive and therapeutic approaches to treatment. *Periodontology 2000*, *48*, 31–41. https://do*.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00262.x

Ye, W., Feng, X. P., Li, R. (2012). The prevalence of dentine hypersensitivity in Chinese adults. Journal of oral rehabilitation, 39(3), 182-187.
Yilmaz, H. G., Kurtulmus-Yilmaz, S., Cengiz, E., Bayindir, H.,Aykac, Y. (2011). Clinical evaluation of Er, Cr: YSGG and GaAlAs laser therapy for treating dentine hypersensitivity: A randomized controlled clinical trial. Journal of dentistry, 39(3), 249-254.

Ruminant Beslemede Tanenler ve Etkileri

Huzur Derya ARIK[1]
Zekeriya Safa İNANÇ[2]

1- Prof. Dr.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı. huzurderya@gmail.com ORCID No: 0000-0002-4046-9386
2- Arş. Gör.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı. zsafa.inanc@selcuk.edu.tr ORCID No: 0000-0003-0832-9209

ÖZET

Çiftlik hayvanlarında büyüme destekleyici olarak antibiyotiklerin kullanılması dirençli mikroorganizmaların gelişmesi ihtimali nedeniyle alternatif doğal ürünlere olan ilgiyi artırmıştır. Doğal ürünler içerisinde tanenlere özellikle çiftlik hayvanlarının beslenmesinde yoğun ilgi gösterilmektedir. Tanenlerin kimyasal yapıları ve konsantrasyonları bitki türleri, gelişme dönemleri ve sıcaklık ile ışık yoğunluğu gibi gelişme şartlarına bağlı olarak büyük ölçüde değişiklik gösterir. Tanenler, proteinleri bağlama ve çöktürme yeteneğine sahip doğal olarak oluşan farklı yapıdaki heterojen fenolik bileşik grubudur. Tanenlerin antimikrobiyel aktivitesi mikrobiyal türe özgüdür ve tanenlerin kimyasal bileşimi ve yapısı ile yakından ilişkilidir. Tanenlerin antihelmentik etkisi, tanenlerin yapısına, kimyasal kompozisyonuna, parazitin türüne ve gelişme safhasına ve konakçıya bağlı olarak değişmektedir. Tanenlerin antioksidan özellikleri gıda endüstrisi ve medikal alanda kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve osteoporosis gibi oksidatif stresle ilişkili hastalıkları önlemek için geniş ölçüde kullanılmaktadır. Tanenler, kimyasal kompozisyonlarına ve yapılarına bağlı olarak farklı antivirüs aktivitesi gösterirler. Tüketilen tanen miktarına, rasyonun tanen konsantrasyonuna, tanenin kimyasal yapısına, rasyonun kompozisyonuna ve hayvanın yeme adaptasyonuna bağlı olarak farklı etkilere sahiptir. Çiğneme ve ruminasyon sırasında proteinleri çöktürerek rumende protein çözünebilirliğini azaltarak timpani oluşumunu önlerler. Tanenlerin proteinlerle oluşturdukları kompleksler, proteinleri rumendeki parçalanmadan koruyarak alt sindirim organlarına geçmesini ve rumende amonyak konsantrasyonunun azalmasını sağlamaktadırlar.

Bu bölümde tanenlerin antimikrobiyel, antiparaziter, antienflamatuar, antioksidan özellikleri ile ruminantlar üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler – Tanen, Ruminant, Antimikrobiyel, Antienflamatuar, Protein.

GİRİŞ

Küresel nüfusun hızla artışı azot kaynağına olan ihtiyacın ve sağlıklı bir çevrede yaşama talebinin artmasına da yol açmaktadır. Süt inekleri düşük nitrojen kullanım etkinliği nedeniyle, su, toprak ve hava kalitesi ile ekosistem biyoçeşitliliğini ve insan sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek yüksek nitrojen atılımından sorumlu tutulmaktadır (Apelo vd., 2014:4000). Bu nedenle, tüketilen nitrojenin kullanım etkinliğinin iyileştirilmesi veya nitrojen atılım yolunun değiştirilmesi hem çevreye hem de ekonomiye fayda sağlayacaktır. Nitrojen etkinliğinin artırılması nitrojen kaynakları için hayvan besleme ve insan tüketimi arasındaki rekabeti azaltacaktır.

Çiftlik hayvanlarında büyüme destekleyici olarak antibiyotiklerin kullanılması dirençli mikroorganizmaların gelişmesi ihtimali nedeniyle alternatif doğal ürünlere olan ilgiyi artırmıştır. Doğal ürünler içerisinde tanenlere özellikle çiftlik hayvanlarının beslenmesinde yoğun ilgi gösterilmektedir.

Tanenlerin Biyolojik Aktiviteleri

Tanenler, proteinleri bağlama ve çöktürme yeteneğine sahip doğal olarak oluşan farklı yapıdaki heterojen fenolik bileşik grubudur. Tanenler, kimyasal yapılarına göre hidrolize ve kondanse tanenler olarak iki grupta incelenmektedir (Haslam, 1989:1176). Hidrolize tanenler asitler, bazlar veya esterazlar tarafından hidrolize karşı duyarlı oldukları için sindirim sisteminde kolayca parçalanır ve emilebilirler. Bu nedenle tek mideli hayvanlarda toksik etkilere neden olabilirler (Dollahite vd., 1962:546; McLeod, 1974:199). Kondanse tanenler, daha kompleks yapıdadır ve moleküler ağırlıkları hidrolize tanenlerden daha yüksektir. Asidik ortamda oksidatif olarak parçalandıklarında antosiyanidin pigmentleri açığa çıktığı için proantosiyanidinler olarak da bilinmektedirler (Hagerman vd., 1992:57). Kondanse tanenler, proteinler, polisakkaritler ve Ca, P, Fe, Mg ve Zn gibi minerallerle kompleksler oluşturur ve biyoyararlanımlarını azaltabilir (Avila vd., 2020:662; Frutos vd., 2020:1169; Min vd., 2020:231).

Tanenler, kaba yemler, çalılar, tahıllar ve şifalı bitkilerde bol miktarda bulunur (Salunkhe vd., 1983:277; Wang vd., 1996:413). Kondanse tanenler, baklagiller, ağaçlar ve çalılarda bulunan en yaygın tanen türüdür. Hidrolize tanenler ise genellikle ağaçların yapraklarında ve tropikal bölgelerdeki çalılıklarda bulunur (Min vd., 2003:231).

Tanenlerin kimyasal yapıları ve konsantrasyonları bitki türleri, gelişme dönemleri ve sıcaklık ile ışık yoğunluğu gibi gelişme şartlarına bağlı olarak büyük ölçüde değişiklik gösterir (Fairhead vd., 2006:1174; Frutos vd., 2004:191; Huang vd., 2017:1349)

Tanenlerin Antimikrobiyel Özellikleri

Tanenler insekt ve patojenlere karşı bitkinin kimyasal savunma sistemi olarak görev yapan sekonder bitki metabolitleridir. Proteinleri çöktürme tüm tanenler için ortak bir özellik olmasına rağmen, tanenlerin antimikrobiyel aktivitesi mikrobiyal türe özgüdür ve tanenlerin kimyasal bileşimi ve yapısı ile yakından ilişkilidir.

Tanen kaynaklarının antimikrobiyal aktivitelerinin çeşitlilik göstermesi nedeniyle hedef mikroorganizmaya özel ve etkili tanenlerin bilinmesi önemlidir. Gram negatif bakterilerin çift katmanlı zar yapılarından dolayı tanenler, Gram (+) bakterilere karşı Gram (-) bakterilerden daha fazla antimikrobiyel etki gösterirler (Ikigai vd., 1993:132). Bununla birlikte, özellikle birkaç bitkiden izole edilen kondanse tanenlerin Gram (-) bakterilere karşı güçlü aktiviteye sahip olduğu da gösterilmiştir. Escherichia

coli O157:H7, Salmonella, Shigella, Staphylococcus, Pseudomonas ve Helicobacter pylori gibi patojen bakteriler tanenlere karşı duyarlıdırlar. Yapılan çalışmalar bitki tanenlerinin ruminant sindirim kanalındaki E coli O157:H7'yi etkili bir şekilde azaltmanın pratik bir yolu olabileceğini, böylelikle karkasın kontaminasyon riskinin azalacağını ve gıda güvenliğini artıracağını bildirmektedir (Banso ve Adeyemo, 2007:15; Doss vd., 2009:41; Funatogawa vd., 2004:251; Liu vd., 2013:2183)

Tanenlerin Antiparaziter Özellikleri

Korunga ve yonca gibi tanen içeren baklagil otlarından (Onobrychis viciifolia, Lotus pedunculatus, Lotus corniculatus ve Hedysarum coronarium) elde edilen kondanse tanenlerin Trichostrongylus colubriformis oranını azaltığı, akciğerlerde ve gastrointestinal sistemde parazit yumurtalarının gelişimini önlediği belirlenmiştir (Molan vd., 2000:11; Molan vd., 2003:44). Tanenlerin antihelmentik mekanizmasının ise, larvaların konakçı invazyonunu azaltarak, larva gelişimini önleyerek ve nematodlara karşı konakçının direncini artırarak gerçekleştiği bildirilmektedir (Athanasiadou vd., 2001:304; Brunet vd., 2008:81; Hoste vd., 2012:18).

Tanenlerin 1 kg rasyon kuru maddesinde 20 g'dan düşük olması durumunda ruminantlarda barsak parazitlerini kontrolde etkisiz oldukları görülmüştür. Koyunların iç parazitlerin varlığını veya bununla ilgili semptomları hissedebildikleri ve tanen bakımından zengin yemleri tercih etmeye yöneldiklerine ait bir düşünce de vardır (Juhnke vd., 2012:104; Lisonbee vd., 2009:184).

Antimikrobiyel etkilerine benzer şekilde tanenlerin antihelmentik etkisi, tanenlerin yapısına, kimyasal kompozisyonuna, parazitin türüne ve gelişme safhasına ve konakçıya bağlı olarak değişmektedir (Hoste vd., 2012:18)

Tanenlerin Antioksidan Özellikleri

Doğal olarak oluşan fenolik bileşiklerin etkili birer antioksidan olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir (Rice-evans vd., 1995:375). Tanenlerin antioksidan özellikleri gıda endüstrisi ve medikal alanda kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve osteoporosis gibi oksidatif stresle ilişkili hastalıkları önlemek için geniş ölçüde kullanılmaktadır (Hollman ve Katan, 1999; Scalbert vd., 2005). Yüksek moleküler ağırlığa sahip kondanse ve hidrolize tanenlerin basit fenoliklerden daha fazla antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Hagerman vd., 1998:1887). Tanenlerin polimerizasyon derecesinin ve hidroksil gruplarının sayısının serbest radikalleri uzaklaştırma yeteneği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Ariga ve Hamano, 1990:2499). Hidroksil grupları fazla olan tanenler daha kolay okside olmakta ve bu nedenle de daha yüksek antioksidan özelliği sergilemektedir (Hodnick vd., 1988:2607). Kondanse tanen içeren kaba

yemlerin verilmesiyle sığır ve koyunlarda serum antioksidan aktivitesinin arttığı belirlenmiştir (Dey ve De, 2014:342; Dutta vd., 2012:24; Huang vd., 2015:57; Peng vd., 2016:100).

Hidrolize tanenler emilmeden önce sindirim kanalında parçalanırken kondanse tanenler sindirim kanalında parçalanmaz ve emilmez. Değişmeden kalan tanenlerin hayvan vücudunda antioksidan aktivitelerini nasıl sergiledikleri açıklanamamaktadır. Quebracho tanenlerin sindirim kanalında parçalanmadığı ve emilmediği, ancak koyun plazma ve karaciğer antioksidan kapasitesini artırdığı, hayvan dokularında antioksidan durumunu indirekt olarak etkilediği, etin buzdolabında depolanma sırasında miyoglobin oksidasyonunu geciktirerek etin renk stabilitesini artırdığı belirlenmiştir (López-Andrés vd., 2013:632; Luciano vd., 2009:120).

Tanen-protein kompleksinin tanenlerin antioksidan aktivitelerini azalttığı, ancak ortadan kaldırmadığı gösterilmiştir (Arts vd., 2002:1184; Riedl ve Hagerman, 2001:4917). Rasyondaki tanenlerin proteinleri, karbonhidratları ve lipidleri sindirim sırasındaki oksidatif hasardan koruyabileceği tahmin edilmektedir (Marshall ve Roberts, 1990:190). Bununla birlikte, hayvan dokularındaki tanenlerin antioksidan mekanizması bilinmemektedir. Tanenle beslemenin en büyük faydalarından birinin hayvanın antioksidan durumunu güçlendirerek sağlığı ve performansını olumlu etkilediği düşünüldüğü için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Tanenlerin Antienflamatuar Etkileri

Tanenler antioksidan özellikleri ile ilişkili olarak farklı antienflamatuar etkiler gösterirler (Gonçalves vd., 2005:89; Mota vd., 1985:289; Terra vd., 2007:4357)

Tanenlerin Antiviral Etkileri

Tanenler, kimyasal kompozisyonlarına ve yapılarına bağlı olarak farklı antiviral aktivite gösterirler. Antiviral etkileri tam olarak anlaşılamamakla birlikte tanenlerin hücrelere virüs adsorpsiyonunu ve hücre çekirdeğine penetrasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir (Buzzini vd., 2008:1179).

Tanenlerin Ruminantlarda Kullanımı

Kondanse tanenler ruminantlar tarafından tüketilen birçok yemde bulunmaktadır. Tüketilen tanen miktarına, rasyonun tanen konsantrasyonuna, tanenin kimyasal yapısına, rasyonun kompozisyonuna ve hayvanın yeme adaptasyonuna bağlı olarak farklı etkilere sahiptir (Mueller-Harvey, 2006:2010).

Yüksek miktardaki tanenin yem tüketimini ve besin maddelerinin sindirilebilirliğini azalttığı, düşük veya orta düzeylerinin ise proteinin

sindirim etkinliğini arttırdığı belirlenmiştir (Frutos vd., 2004:191). Orta ve düşük konsantrasyondaki kondanse tanenler rumende protein parçalanmasını azaltıp emilim için ince barsaklara ulaşan protein miktarını artırdıkları için verimi olumlu etkilemektedirler (Wang vd., 1994:56; Wang vd., 1996:413). Gerlach ve ark (2018) tanen içeriği %1 olduğunda konsantre yemin organik madde sindirilebilirliğini etkilemediğini, tanen içeriği %3 (%21 azalma) ve %5'e (%28 azalma) çıkarıldığında belirgin bir azalma olduğunu belirlemişlerdir (Gerlach vd., 2018:57). Waghorn (2008) L. corniculatus'daki kondanse tanenin (yaklaşık 30 g kondanse tanen/kg KM) ruminantlarda verim üzerine faydalı olduğunu, ancak Sainfoin, Hedysarum coronarium ve L. pedunculatus'taki kondanse tanenlerin genellikle 50 g/kg KM den daha yüksek konsantrasyonda verilmesiyle parazitlerin etkisini hafifletme dışında verim üzerine olumlu etkisinin olmadığını bildirmiştir (Waghorn, 2008:116). Arık ve ark (2024) tarafından yapılan bir çalışmada laktasyon başlangıcında rasyona 60 ve 120 g düzeyinde ilave edilen quebracho tanenin süt verimi ve süt parametreleri üzerine olumlu etkiler yaptığı, ince barsaklarda proteinin kullanım etkinliğini artırdığı belirlenmiştir (Arık vd., 2024:74). Aksine, quebracho tanenlerin rumen mikrobiyel aktivitesini ve sindirim enzimlerini inhibe ederek besin madde sindirilebilirliğini azalttığı, süt ineklerinde performans üzerine etkili olmadığı da belirtilmektedir (Ahnert vd., 2015:63; Dschaak vd., 2011:2508; Henke vd., 2017:37; Śliwiński vd., 2004:73). Bu çalışmalardan farklı olarak L. Corniculatus ve sainfoin (Onobrychis viciifolia)'in koyun ve ineklerde süt verimi üzerine olumlu etkiler yaptığı da bildirilmektedir (Huyen vd., 2016:3566; Wang vd., 1996:413).

Son çalışmalar tanenin süt proteini gibi N ile ilişkili etkilerinin stabil hale gelebilmesi için 3 haftadan fazla bir adaptasyon süresine ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Barros vd., 2017:5434; Zanton, 2016:4398).

Tanenlerin proteinlerle oluşturulan kompleksler, rumendeki parçalanmadan proteinleri koruyarak alt sindirim organlarına geçmesini ve rumende amonyak konsantrasyonunun azalmasını sağlamaktadırlar (Tseu vd., 2020:262). Abomasumun düşük pH'sında tanen-protein bileşikleri ayrılmakta, proteinler ince bağırsakta sindirilmekte ve emilmekte dolayısıyla azotun kullanımı artmaktadır (Broderick vd., 2017:3548). Rasyonda %1-4 düzeyinde bulunan kondanse tanenin rumende protein yıkılabilirliğini azalttığı, azotun ve esansiyel aminoasitlerin abomasuma geçişini ve emilimini arttırdığı bildirilmiştir (Silanikove vd., 1994:2844). Rasyonda %6'ya kadar tanen kullanılması durumunda, idrar N düzeyinde doğrusal bir azalma ve dışkı N düzeyinde doğrusal bir artış bulunduğu belirtilmiştir. Ancak, yüksek tanen konsantrasyonlarının hayvan performansı üzerinde zararlı etkilere sahip olabileceği de bildirilmektedir (Ahnert vd., 2015:63; Makkar, 2003:241; Vasta vd., 2008:223).

Tanenlerin kuru madde tüketimini azaltma etkisi lignoselüloz ile kompleks oluşturarak selüloz sindirimini baskılamasına, ya selülolitik

mikroorganizmaları direkt ya da fibrolitik enzim aktivitelerini inhibe ederek mikrobiyel sindirimi önlemesine ve rumenin fiziksel dolgunluğuna sebep olmasına bağlanmaktadır (Patra ve Saxena, 2011:24; Piñeiro-Vázquez vd., 2015:263). Yüksek konsantrasyondaki kondanse tanenin damarları büzme etkisi nedeniyle yem tüketimini engelleyeceği ve proteini "aşırı" koruyarak protein ve diğer besin maddelerinin sindirimini azaltacağı, rumenin mikrobiyal aktivitesini azaltıp endojen sindirim enzimi aktivitelerini inhibe ederek hayvanın performansını olumsuz yönde etkileyeceği düşünülmektedir. Tanenlerin karbonhidrat ve minerallerle sindirilmeyen kompleksler şekillendirerek rumen devir oranını ve besin madde sindirilebilirliğini azalttığı, dolayısıyla yem tüketimi üzerine olumsuz etki ettikleri de bildirilmektedir (Addisu, 2016:45; Makkar, 2003:241) Hatew (2016) tarafından yapılan bir çalışmada rasyona kondanse tanen ilavesinin asetat ve bütirat oranını düşürdüğü ve propiyonat oranını arttırdığı bildirilmiştir (Hatew vd., 2016:348) .

Kondanse tanenlerin metan üretimini azalttığı dolayısıyla metan olarak kaybolan brüt enerji miktarının azalacağı enerjinin kullanım etkinliğinin artacağı bildirilmektedir (Animut vd., 2008:212; Hess vd., 2003:703; Woodward vd., 2001:65). Ancak tanenlerin metan üretimindeki azalmanın yanında sindirilebilirlik üzerine olumsuz etkilere de neden olduğu düşünüldüğünde tanen bakımından zengin kaba yemlerle beslemek yerine kondanse tanen ekstraktlarının kullanılmasının metan üretimini azaltmak için bir alternatif olabileceği de belirtilmektedir (Beauchemin vd., 2007:1990).

Tanen ekstraktlarının etkileri hayvanın türü, rasyona adaptasyon süresi, tanenin türüne ve dozuna bağlı olarak değişebilmektedir. Farklı tanen ekstraktları kullanılarak yapılan çalışmalarda, ekstraktların rumende protein yıkımlanmasını dolayısıyla çevreye azot atılımını ve timpaniyi azalttıkları, plazma ve karaciğerde antioksidan enzim aktivitelerini artırdıkları sindirim sistemi parazit invazyonlarını azalttıkları bildirilmiştir (Ahnert vd., 2015:63; Liu vd., 2013:2183; Min vd., 2003:231; Mueller-Harvey, 2006:2010). Aguerre ve ark (2016) tarafından yapılan bir çalışmada rasyon kuru maddesinin %0.45'i düzeyinde ilave edilen quebracho-chesnut tanen ekstratının sütün protein içeriğini artırdığı, tanen düzeyi rasyon kuru maddesinin %0.9 ve %1.8'i düzeyine çıktığında kuru madde tüketimi, süt verimi ve protein içeriği ile besin madde sindirilebilirliğinin azaldığı tespit edilmiştir (Aguerre vd., 2016:4476).

Tanenler çiğneme ve ruminasyon sırasında proteinleri çöktürerek rumende protein çözünebilirliğini azaltarak timpani oluşumunu önlerler. Kuru maddesinde 5 g/kg ve daha yüksek düzeyde kondanse tanen içeren bitkilerle beslenme durumunda rumende gaz üretiminin büyük ölçüde azaldığı ve şişkinliğin önlendiği belirlenmiştir (Min vd., 2003:231). Çayır timpanisini önlemek için en az 1.0 mg/g KM tanene ihtiyaç olduğu tespit edilmiştir(Li vd., 1996:89). Yoncaya sainfoin gibi tanen içeren kaba

yemlerin ilave edilmesi yonca kaynaklı timpaninin kontrolünde etkili bir metot olarak gösterilmektedir (Sottie vd., 2014:1470; Wang vd., 2006:383).

REFERANSLAR

Addisu, S. (2016). Effect of dietary tannin source feeds on ruminal fermentation and production of cattle; a review. Online J. Anim. Feed Res, 6(2), 45-56.

Aguerre, M. J., Capozzolo, M. C., Lencioni, P., Cabral, C., ve Wattiaux, M. A. (2016). Effect of quebracho-chestnut tannin extracts at 2 dietary crude protein levels on performance, rumen fermentation, and nitrogen partitioning in dairy cows. Journal of Dairy Science, 99(6), 4476-4486.

Ahnert, S., Dickhoefer, U., Schulz, F., ve Susenbeth, A. (2015). Influence of ruminal Quebracho tannin extract infusion on apparent nutrient digestibility, nitrogen balance, and urinary purine derivatives excretion in heifers. Livestock Science, 177, 63-70.

Animut, G., Puchala, R., Goetsch, A., Patra, A., Sahlu, T., Varel, V., ve Wells, J. (2008). Methane emission by goats consuming diets with different levels of condensed tannins from lespedeza. Animal feed science and technology, 144(3-4), 212-227.

Apelo, S. A., Knapp, J., ve Hanigan, M. (2014). Invited review: Current representation and future trends of predicting amino acid utilization in the lactating dairy cow. Journal of Dairy Science, 97(7), 4000-4017.

Ariga, T., ve Hamano, M. (1990). Radical scavenging action and its mode in procyanidins B-1 and B-3 from azuki beans to peroxyl radicals. Agricultural and Biological Chemistry, 54(10), 2499-2504.

Arik, H., Inanc, Z., Kahraman, O., Damar, S., ve Akkaya, A. (2024). Effects of quebracho tannin supplementation in early lactation dairy cow rations on milk yield parameters, rumen fermentation, digestibility and blood parameters. Journal of Animal and Feed Sciences.

Arts, M. J., Haenen, G. R., Wilms, L. C., Beetstra, S. A., Heijnen, C. G., Voss, H.-P., ve Bast, A. (2002). Interactions between flavonoids and proteins: effect on the total antioxidant capacity. Journal of agricultural and food chemistry, 50(5), 1184-1187.

Athanasiadou, S., Kyriazakis, I., Jackson, F., ve Coop, R. L. (2001). Direct anthelmintic effects of condensed tannins towards different gastrointestinal nematodes of sheep: in vitro and in vivo studies. Veterinary Parasitology, 99(3), 205-219. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0304-4017(01)00467-8

Avila, A. S., Zambom, M. A., Faccenda, A., Werle, C. H., Almeida, A. R., Schneider, C. R., Grunevald, D. G., ve Faciola, A. P. (2020). Black wattle (Acacia mearnsii) condensed tannins as feed additives to lactating dairy cows. Animals, 10(4), 662.

Banso, A., ve Adeyemo, S. (2007). Evaluation of antibacterial properties of tannins isolated from Dichrostachys cinerea. African Journal of Biotechnology, 6(15).

Barros, T., Quaassdorff, M., Aguerre, M., Colmenero, J. O., Bertics, S., Crump, P., ve Wattiaux, M. (2017). Effects of dietary crude protein concentration on

late-lactation dairy cow performance and indicators of nitrogen utilization. Journal of Dairy Science, 100(7), 5434-5448.

Beauchemin, K., McGinn, S., Martinez, T., ve McAllister, T. (2007). Use of condensed tannin extract from quebracho trees to reduce methane emissions from cattle. Journal of animal science, 85(8), 1990-1996.

Broderick, G., Grabber, J., Muck, R., ve Hymes-Fecht, U. (2017). Replacing alfalfa silage with tannin-containing birdsfoot trefoil silage in total mixed rations for lactating dairy cows. Journal of Dairy Science, 100(5), 3548-3562.

Brunet, S., Montellano, C. M.-O. d., Torres-Acosta, J. F. J., Sandoval-Castro, C. A., Aguilar-Caballero, A. J., Capetillo-Leal, C., ve Hoste, H. (2008). Effect of the consumption of Lysiloma latisiliquum on the larval establishment of gastrointestinal nematodes in goats. Veterinary Parasitology, 157(1), 81-88. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.07.013

Buzzini, P., Arapitsas, P., Goretti, M., Branda, E., Turchetti, B., Pinelli, P., Ieri, F., ve Romani, A. (2008). Antimicrobial and antiviral activity of hydrolysable tannins. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 8(12), 1179.

Dey, A., ve De, P. S. (2014). Influence of condensed tannins from Ficus bengalensis leaves on feed utilization, milk production and antioxidant status of crossbred cows. Asian-Australasian journal of animal sciences, 27(3), 342.

Dollahite, J., Pigeon, R., ve Camp, B. (1962). The toxicity of gallic acid, pyrogallol, tannic acid, and Quercus havardi in the rabbit.

Doss, A., Mubarack, H. M., ve Dhanabalan, R. (2009). Antibacterial activity of tannins from the leaves of Solanum trilobatum Linn. Indian J Sci Technol, 2(2), 41-43.

Dschaak, C., Williams, C., Holt, M., Eun, J.-S., Young, A., ve Min, B. (2011). Effects of supplementing condensed tannin extract on intake, digestion, ruminal fermentation, and milk production of lactating dairy cows. Journal of Dairy Science, 94(5), 2508-2519.

Dutta, N., Dubey, M., Banerjee, P., Pattanaik, A., Sharma, K., Kumar, P., ve Narang, A. (2012). Effect of supplementing tanniferous tree leaves mixture on immune response and GI nematodes in kids. Livest. Res. Rural Dev, 24(2).

Fairhead, V. A., Amsler, C. D., McClintock, J. B., ve Baker, B. J. (2006). Lack of defense or phlorotannin induction by UV radiation or Mesograzers in Desmarestia Anceps and D. Menziesii (Phaeophyceae) 1. Journal of Phycology, 42(6), 1174-1183.

Frutos, P., Hervás, G., Natalello, A., Luciano, G., Fondevila, M., Priolo, A., ve Toral, P. G. (2020). Ability of tannins to modulate ruminal lipid metabolism and milk and meat fatty acid profiles. Animal feed science and technology, 269, 114623.

Frutos, P., Mantecón, Á. R., Angulo, G. H., ve García, F. J. G. (2004). Tannins and ruminant nutrition. Spanish Journal of Agricultural Research, 2(2), 191-202.

Funatogawa, K., Hayashi, S., Shimomura, H., Yoshida, T., Hatano, T., Ito, H., ve Hirai, Y. (2004). Antibacterial activity of hydrolyzable tannins derived from medicinal plants against Helicobacter pylori. Microbiology and immunology, 48(4), 251-261.

Gerlach, K., Pries, M., ve Südekum, K.-H. (2018). Effect of condensed tannin supplementation on in vivo nutrient digestibilities and energy values of concentrates in sheep. Small Ruminant Research, 161, 57-62.

Gonçalves, C., Dinis, T., ve Batista, M. T. (2005). Antioxidant properties of proanthocyanidins of Uncaria tomentosa bark decoction: a mechanism for anti-inflammatory activity. Phytochemistry, 66(1), 89-98.

Hagerman, A. E., Riedl, K. M., Jones, G. A., Sovik, K. N., Ritchard, N. T., Hartzfeld, P. W., ve Riechel, T. L. (1998). High molecular weight plant polyphenolics (tannins) as biological antioxidants. Journal of agricultural and food chemistry, 46(5), 1887-1892.

Hagerman, A. E., Robbins, C. T., Weerasuriya, Y., Wilson, T. C., ve McArthur, C. (1992). Tannin chemistry in relation to digestion. Rangeland Ecology ve Management/Journal of Range Management Archives, 45(1), 57-62.

Haslam, E. (1989). Plant Polyphenols: Vegetable Tannins Revisited. Cambridge University Press.

Hatew, B., Stringano, E., Mueller-Harvey, I., Hendriks, W., Carbonero, C. H., Smith, L., ve Pellikaan, W. (2016). Impact of variation in structure of condensed tannins from sainfoin (O nobrychis viciifolia) on in vitro ruminal methane production and fermentation characteristics. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 100(2), 348-360.

Henke, A., Dickhoefer, U., Westreicher-Kristen, E., Knappstein, K., Molkentin, J., Hasler, M., ve Susenbeth, A. (2017). Effect of dietary Quebracho tannin extract on feed intake, digestibility, excretion of urinary purine derivatives and milk production in dairy cows. Archives of animal nutrition, 71(1), 37-53.

Hess, H., Monsalve, L. M., Lascano, C. E., Carulla, J., Diaz, T., ve Kreuzer, M. (2003). Supplementation of a tropical grass diet with forage legumes and Sapindus saponaria fruits: effects on in vitro ruminal nitrogen turnover and methanogenesis. Australian journal of agricultural research, 54(7), 703-713.

Hodnick, W. F., MllosavljeviĆ, E. B., Nelson, J. H., ve Pardini, R. S. (1988). Electrochemistry of flavonoids: Relationships between redox potentials, inhibition of mitochondrial respiration, and production of oxygen radicals by flavonoids. Biochemical pharmacology, 37(13), 2607-2611.

Hoste, H., Martinez-Ortiz-De-Montellano, C., Manolaraki, F., Brunet, S., Ojeda-Robertos, N., Fourquaux, I., Torres-Acosta, J., ve Sandoval-Castro, C. (2012). Direct and indirect effects of bioactive tannin-rich tropical and temperate legumes against nematode infections. Veterinary Parasitology, 186(1-2), 18-27.

Huang, H., Liu, B., Liu, L., ve Song, S. (2017). Jasmonate action in plant growth and development. Journal of experimental botany, 68(6), 1349-1359.

Huang, Q., Jin, L., Xu, Z., Barbieri, L., Acharya, S., Hu, T., McAllister, T., Stanford, K., ve Wang, Y. (2015). Effects of purple prairie clover (Dalea purpurea Vent.) on feed intake, nutrient digestibility and faecal shedding of Escherichia coli O157: H7 in lambs. Animal feed science and technology, 207, 51-61.

Huyen, N., Desrues, O., Alferink, S., Zandstra, T., Verstegen, M., Hendriks, W., ve Pellikaan, W. (2016). Inclusion of sainfoin (Onobrychis viciifolia) silage in dairy cow rations affects nutrient digestibility, nitrogen utilization, energy

balance, and methane emissions. Journal of Dairy Science, 99(5), 3566-3577.

Ikigai, H., Nakae, T., Hara, Y., ve Shimamura, T. (1993). Bactericidal catechins damage the lipid bilayer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, 1147(1), 132-136. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0005-2736(93)90323-R

Juhnke, J., Miller, J., Hall, J. O., Provenza, F., ve Villalba, J. J. (2012). Preference for condensed tannins by sheep in response to challenge infection with Haemonchus contortus. Veterinary Parasitology, 188(1-2), 104-114.

Li, Y. G., Tanner, G., ve Larkin, P. (1996). The DMACA–HCl protocol and the threshold proanthocyanidin content for bloat safety in forage legumes. Journal of the Science of Food and Agriculture, 70(1), 89-101.

Lisonbee, L. D., Villalba, J. J., Provenza, F. D., ve Hall, J. O. (2009). Tannins and self-medication: Implications for sustainable parasite control in herbivores. Behavioural Processes, 82(2), 184-189.

Liu, X.-L., Hao, Y.-Q., Jin, L., Xu, Z.-J., McAllister, T. A., ve Wang, Y. (2013). Anti-Escherichia coli O157:H7 Properties of Purple Prairie Clover and Sainfoin Condensed Tannins. Molecules, 18(2), 2183-2199. https://www.mdpi.com/1420-3049/18/2/2183

López-Andrés, P., Luciano, G., Vasta, V., Gibson, T. M., Biondi, L., Priolo, A., ve Mueller-Harvey, I. (2013). Dietary quebracho tannins are not absorbed but increase the antioxidant capacity of liver and plasma in sheep. British Journal of Nutrition, 110(4), 632-639.

Luciano, G., Monahan, F. J., Vasta, V., Biondi, L., Lanza, M., ve Priolo, A. (2009). Dietary tannins improve lamb meat colour stability. Meat science, 81(1), 120-125.

Makkar, H. P. (2003). Effects and fate of tannins in ruminant animals, adaptation to tannins, and strategies to overcome detrimental effects of feeding tannin-rich feeds. Small Ruminant Research, 49(3), 241-256.

Marshall, T. A., ve Roberts, R. J. (1990). In vitro and in vivo assessment of lipid peroxidation of infant nutrient preparations: effect of nutrition on oxygen toxicity. Journal of the American College of Nutrition, 9(3), 190-199.

McLeod, M. (1974). Plant tannins-their role in forage quality.

Min, B. R., Solaiman, S., Waldrip, H. M., Parker, D., Todd, R. W., ve Brauer, D. (2020). Dietary mitigation of enteric methane emissions from ruminants: A review of plant tannin mitigation options. Animal Nutrition, 6(3), 231-246.

Min, B., Barry, T., Attwood, G., ve McNabb, W. (2003). The effect of condensed tannins on the nutrition and health of ruminants fed fresh temperate forages: a review. Animal feed science and technology, 106(1-4), 3-19.

Molan, A. L., Duncan, A. J., Barry, T. N., ve McNabb, W. C. (2003). Effects of condensed tannins and crude sesquiterpene lactones extracted from chicory on the motility of larvae of deer lungworm and gastrointestinal nematodes. Parasitology International, 52(3), 209-218. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1383-5769(03)00011-4

Molan, A., McNabb, W., Hoskin, S., ve Barry, T. (2000). Effect of condensed tannins extracted from four forages on the viability of the larvae of deer lungworms and gastrointestinal nematodes. Veterinary Record, 147(2), 44-48.

Mota, M., Thomas, G., ve Barbosa Filho, J. (1985). Anti-inflammatory actions of tannins isolated from the bark of Anacardium occidentale L. Journal of ethnopharmacology, 13(3), 289-300.

Mueller-Harvey, I. (2006). Unravelling the conundrum of tannins in animal nutrition and health. Journal of the Science of Food and Agriculture, 86(13), 2010-2037.

Patra, A. K., ve Saxena, J. (2011). Exploitation of dietary tannins to improve rumen metabolism and ruminant nutrition. Journal of the Science of Food and Agriculture, 91(1), 24-37.

Peng, K., Shirley, D. C., Xu, Z., Huang, Q., McAllister, T. A., Chaves, A. V., Acharya, S., Liu, C., Wang, S., ve Wang, Y. (2016). Effect of purple prairie clover (Dalea purpurea Vent.) hay and its condensed tannins on growth performance, wool growth, nutrient digestibility, blood metabolites and ruminal fermentation in lambs fed total mixed rations. Animal feed science and technology, 222, 100-110.

Piñeiro-Vázquez, A., Canul-Solís, J., Alayón-Gamboa, J., Chay-Canul, A., Ayala-Burgos, A., Aguilar-Pérez, C., Solorio-Sánchez, F., ve Ku-Vera, J. (2015). Potential of condensed tannins for the reduction of emissions of enteric methane and their effect on ruminant productivity. Archivos de Medicina Veterinaria, 47(3), 263-272.

Rice-evans, C. A., Miller, N. J., Bolwell, P. G., Bramley, P. M., ve Pridham, J. B. (1995). The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. Free radical research, 22(4), 375-383.

Riedl, K. M., ve Hagerman, A. E. (2001). Tannin− protein complexes as radical scavengers and radical sinks. Journal of agricultural and food chemistry, 49(10), 4917-4923.

Salunkhe, D., Jadhav, S., Kadam, S., Chavan, J., ve Luh, B. (1983). Chemical, biochemical, and biological significance of polyphenols in cereals and legumes. CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 17(3), 277-305.

Silanikove, N., Nitsan, Z., ve Perevolotsky, A. (1994). Effect of a daily supplementation of poly (ethylene glycol) on intake and digestion of tannin-containing leaves (Ceratonia siliqua) by sheep. Journal of agricultural and food chemistry, 42(12), 2844-2847.

Śliwiński, B., Kreuzer, M., Sutter, F., Machmüller, A., ve Wettstein, H. (2004). Performance, body nitrogen conversion and nitrogen emission from manure of dairy cows fed diets supplemented with different plant extracts. J. Anim. Feed Sci, 13(1), 73-91.

Sottie, E., Acharya, S., McAllister, T., Thomas, J., Wang, Y., ve Iwaasa, A. (2014). Alfalfa pasture bloat can be eliminated by intermixing with newly-developed sainfoin population. Agronomy Journal, 106(4), 1470-1478.

Terra, X., Valls, J., Vitrac, X., Mérrillon, J.-M., Arola, L., Ardèvol, A., Bladé, C., Fernández-Larrea, J., Pujadas, G., ve Salvadó, J. (2007). Grape-seed procyanidins act as antiinflammatory agents in endotoxin-stimulated RAW 264.7 macrophages by inhibiting NFkB signaling pathway. Journal of agricultural and food chemistry, 55(11), 4357-4365.

Tseu, R. J., Perna Junior, F., Carvalho, R. F., Sene, G. A., Tropaldi, C. B., Peres, A. H., ve Rodrigues, P. H. M. (2020). Effect of tannins and monensin on feeding behaviour, feed intake, digestive parameters and microbial efficiency of nellore cows. Italian Journal of Animal Science, 19(1), 262-273.

Vasta, V., Nudda, A., Cannas, A., Lanza, M., ve Priolo, A. (2008). Alternative feed resources and their effects on the quality of meat and milk from small ruminants. Animal feed science and technology, 147(1-3), 223-246.

Waghorn, G. (2008). Beneficial and detrimental effects of dietary condensed tannins for sustainable sheep and goat production—Progress and challenges. Animal feed science and technology, 147(1-3), 116-139.

Wang, Y., Berg, B., Barbieri, L., Veira, D., ve McAllister, T. (2006). Comparison of alfalfa and mixed alfalfa-sainfoin pastures for grazing cattle: Effects on incidence of bloat, ruminal fermentation, and feed intake. Canadian journal of animal science, 86(3), 383-392.

Wang, Y., Waghorn, G., Douglas, G., Barry, T., ve Wilson, G. (1994). The effects of condensed tannin in Lotus corniculatus upon nutrient metabolism and upon body and wool growth in grazing sheep.

Wang, Y., Waghorn, G., McNabb, W., Barry, T., Hedley, M., ve Shelton, I. (1996). Effect of condensed tannins in Lotus corniculatus upon the digestion of methionine and cysteine in the small intestine of sheep. The Journal of Agricultural Science, 127(3), 413-421.

Woodward, S., Waghorn, G., Ulyatt, M., ve Lassey, K. (2001). Early indications that feeding Lotus will reduce methane emissions from ruminants. Proceedings-New Zealand Society of Animal Production,

Zanton, G. (2016). Analysis of production responses to changing crude protein levels in lactating dairy cow diets when evaluated in continuous or change-over experimental designs. Journal of Dairy Science, 99(6), 4398-4410.

Evde Bakim Hizmeti Veren Hasta Yakinlarindaki Covid-19 Anksiyetesi ve Bakim Yüküne Etkisi

Ayşe KOÇ ÖZBEK[1]
Birsen ALTAY[2]

1- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Evde Hasta BakımHemşireliği Anabilim Dalı, aysekoc555@gmail.com Orcid: 0000-0002-6227-4061
2- Prof. Dr.; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, baltay@omu.edu.tr Orcid: 0000-0001-5823-1117

ÖZET

Amaç: Evde bakım hizmeti veren hasta yakınlarındaki covid-19 anksiyetesi ve bakım yüküne etkisinin incelenmesi

Materyal-Metod: Tanımlayıcı ilişki arayıcı türde planlanan bu çalışma bir ilçenin evde sağlık hizmetleri biriminden hizmet alan araştırmayı kabul eden 131 hastanın bakım vereni ile yürütülmüştür. Araştırma verileri "Tanımlayıcı Bilgi Formu", "Bakım Yükü Ölçeği" ve "Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (CAS)" kullanılarak toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 26 paket programı kullanılmıştır. Ayrıca Oneway ANOVA, Bonferroni testi, Independent sample t-testi, pearson korelasyon analizi ve Tamhane's testleri, Cronbach Alfa,Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmada katılımcıların %53,4'ünün yaşı 41-60 arasında, %66,4'ü kadın, %83,2'si evli, %64,9'u ilkokul mezunu ve %84,7'sinin çalışmadığı bulunmuştur. Bakım verme yükünün kadınlarda, yaşı ileri olanlarda, çalışmayanlarda, covid 19 sürecinde bakım verme durumu olumsuz ekilenenlerde fazla olduğu saptanmıştır. Katılımcıların Koronavirüs Anksiyete Ölçek toplam puanının covid 19 sürecinde bakım verme durumu olumsuz ekilenenlerde yüksek olduğu saptanmıştır. Katılımcıların Bakım Verme Yükü ölçek puanları ile Koronavirüs Anksiyete ölçek puanları arasında pozitif yönde düşük düzeyde ilişki olduğu saptanmıştır (r:0,23 p<0,05).

Sonuç: Araştırma sonucunda bakım verenlerde koronavirüs anksiyetesi arttıkça bakım yükünün arttığı saptanmıştır. Bakım verenleri destekleyecek yönde programların oluşturulması, ihtiyaç halinde evde sağlık hizmetlerine başvurmaları yönünde bilgilendirilmeleri oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler – Pandemi, *Koronavirüs, Evde Bakım, Bakım Yükü, Anksiyete.*

GİRİŞ

Çin'in Wuhan eyaletinde 2019 yılında sebebi kesin olarak saptanamayan pnömoni olguları ortaya çıkmıştır. Yapılan incelemelerde hastalığın daha önce görülmemiş yeni bir virüsten kaynaklı olduğu açıklanmış ve bu hastalık " COVID-19 " olarak adlandırılmıştır (McIntosh, 2019). Virüs kısa sürede bütün dünyaya yayılmış, World Health Organization (WHO) tarafından "pandemi " ilan edilmiştir (WHO, 2019;Xu ve ark., 2020).

Yeni görülen bir pandemi olayı sırasında her birey farklı ruhsal tepki gösterse de, sıklıkla korku ve anksiyete yaşadıkları belirtilmiştir (Abdullah, vd., 2020). Anksiyete kavramı, tehlikeli bir durumdan korkmanın sonucunda bireyin yaşadığı aşırı korku ve tedirginlik durumu olarak açıklanmaktadır

(Manav, 2011). Anksiyetenin, organizmanın gelecek tehlikeleri algılamasına yardım eden, alınacak tedbirleri gösteren uyarı mekanizması olduğu belirtilmektedir (Butcher, vd., 2017). Anksiyete halinde; terleme, kalp çarpıntısı, gerginlik, olumsuz şeyler olacak düşüncesi gibi belirtiler görülebilmektedir (Beidel, vd., 2014). Pandeminin bir anda ortaya çıkması, tedbir uygulanmasına rağmen hızlı yayılması, hasta sayısının hızlı şekilde artması bireylerde endişe halini arttırmıştır. Sağlık hizmetlerindeki yoğunluk artışına bağlı, hizmetlerde aksama olması ve ölümlerde sürekli artış olması bireylerdeki endişenin daha da fazlalaşmasına yol açmıştır. Ayrıca bireylerin mevcut sosyal yaşamlarının bozulması, sosyal etkileşimlerin azalması, yasaklar ve kısıtlamalar bireylerin ruh sağlığını olumsuz etkilemiştir. Bütün bu durumlar, bireylerde anksiyete ve depresyon gelişmesine ya da düzeyinde artışa neden olmuştur (Altın, 2020; Mukhtar; 2020; Özdin ve Bayrak Özdin, 2020; Yahya, vd., 2020).

Pandemi durumu bütün ülkelerde sağlık alanında önemli bir baskı oluşturmuştur. Vakalardaki hızlı artışlar ve kaynakların kısıtlı olması sebebiyle yalnızca ağır durumda olan hastalar hastanelere yatırılarak takip edilmiştir. Hastalığı ağır seyretmeyen ve şüpheli durumda olan bireylerin kendi ev ortamında bakılmasında sağlık sisteminin bir parçası olan evde bakım hizmetlerinin önemi daha da artmıştır. Covid-19 hastalarının dışında pandemi sırasında bir yandan da hayati önem taşıyan bakım, sağlık bakım desteği ve ek bakım gerektiren kronik hastalığı olanlar, yaşlılar ve engellilere de evde bakım hizmeti sunulmaya devam etmektedir (Hung et al., 2020).

Bakım kavramı; geçmişi çok eskilere dayanan, günümüze gelene kadar farklı şekillerde uygulanmış, bakım gereksinimi olan bireyler ile ailelerini destekleyen bir hizmet olarak açıklanmıştır (Karahan ve Güven, 2002). Bakım hizmetleri formal ve informal bakım olarak iki farklı biçimde sunulmaktadır. Formal bakım; resmi ve özel kurumlar tarafından sağlanan bakımı kapsarken, informal bakım; aile bireyleri, arkadaşlar veya komşular tarafından hiçbir ücret alınmadan bakım verilmesini kapsamaktadır (Koçer ve Uysal, 2008; Seyyar, 2004; Wennberg vd., 2015). Yapılan araştırmalarda evde informal bakım hizmeti veren aile bireylerinin fiziksel hastalıklar, ekonomik sorunlar, stres, sosyal hayatın kısıtlanması, iş hayatında zorlanma ve aile içi ilişkilerin bozulması gibi bir çok sorun yaşadıkları açıklanmıştır (Gündüzoğlu, 2013; Yılmaz ve Turan, 2007). Bakım verenler, hastaya bakmak için büyük sorumluluklar üstlendiklerinden bu durum bakım verenlerde yük artışına neden olmaktadır (Chadda, 2014). Bakım yükü kavramı, kronik hastalık, yaşlılık veya engellik nedeniyle bakım ihtiyacı olan kişilere bakım veren aile üyelerinin bakım verme durumundan dolayı yaşadıkları yük şeklinde tanımlanabilir (Liu vd., 2020).

Halk sağlığı acil durumlarında, evde bakım sunan aile üyeleri, özellikle yaşlanan nüfusa sahip bölgelerde ve yetersiz sağlık bakım sistemlerine sahip bölgelerde, toplumun sağlık bakım kapasitesini geliştiren çok önemli bir insan kaynağıdır (Lloyd-Sherlock et al., 2020; Wang et al.,

2020). Pandemi esnasında yapılmış bir araştırmada; bir çok bakım vericinin hem çalışmak zorunda olmalarının, hem de evde hastasına bakmanın çifte yükünü taşıdıkları belirtilmiş, aynı çalışmada aile üyelerinin bir kısmı, gerekli sağlık hizmeti görevleri hakkında yetersiz bilgiye sahip olduklarını ve artan psikolojik strese sahip olduklarını bildirmişlerdir (Chan and Lo, et al., 2020).

Pandemi süresince evde bakım hizmeti veren bireylerin yaşadıkları güçlüklerle, fiziksel, zihinsel ve sosyal esenlik durumları araştırma literatüründe büyük ölçüde göz ardı edilmiştir. Bu yüzden evde bakım hizmeti veren bireylerin COVID-19 pandemisi sırasında karşılaştıkları zorluklarla ilgili bilgiler sınırlıdır (Thomas, 2020).

Literatüre katkı sağlayacağı düşünülerek Evde Bakım Hizmeti Veren Hasta Yakınlarındaki Covid-19 Anksiyetesi ve Bakım Yüküne Etkisi'nin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın tipi: Tanımlayıcı ilişki arayıcı türde planlanmıştır.

Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zamanı: Bu araştırma Aralık 2021-Ocak 2022 tarihleri arasında Sinop Gerze Devlet Hastanesi Evde Sağlık Hizmetleri'nde hizmet verilen hastaların bakım verenleri ile yapılmıştır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi: Araştırmanın evrenini çalışma yapılan tarihte birime kayıtlı 200 hastanın bakım verenleri oluşturmuştur. Örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde G*Power 3.1.9.4 programında kullanılmıştır. %95 güven aralığı, %5 hata payı, 0,85 etki büyüklüğü ve %85 evreni temsil etme gücüyle örneklem büyüklüğü 118 bakım veren olarak belirlenmiştir (Tayaz ve Koç, 2018). Çalışma 131 bakım veren ile tamamlanmıştır.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri: Çalışmaya katılmayı istemesi, 18 yaşından büyük olması, primer bakım veren olması, ücretli bakım veren olmaması ve çalışma sorularını yanıtlamasına engel psikolojik veya fiziksel bir sorunu bulunmaması.

Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı değişken: Bakım Yükü Ölçeği ve Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (CAS) puan ortalaması bu araştırmanın bağımlı değişkenleridir.

Bağımsız değişken: Bakım verenlere ait sosyodemografik özellikler, bakım verilen bireye ait sosyodemografik özellikler, bakıma ilişkin özellikler, Covid-19 hastalığına ilişkin özellikler.

Veri Toplama Araçları

Araştırmanın verileri "Tanımlayıcı Bilgi Formu", "Bakım Yükü Ölçeği (BVYÖ)" ve "Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (CAS)" nin bakım verenlere yüzyüze uygulanarak toplanmıştır.

Tanımlayıcı Bilgi Formu

Bu form araştırmacılar tarafından ilgili literatürün incelenmesi sonucunda oluşturulmuştur (Erkuran ve Altay, 2020; Çetinkaya ve Dönmez, 2023).

Bakım Yükü Ölçeği

Zarit ve arkadaşları (1980)'nın geliştirdiği ölçeğin Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını İnci ve Erdem (2006) yapmıştır. İnci ve Erdem (2006) çalışmasında Cronbach alfa değerini 0,95 olarak saptamıştır. Ölçek, bakım ihtiyacı olan bireylere ya da yaşlılara bakım veren bireylerin yaşadıkları stresin ölçülmesi amacıyla kullanılmaktadır. Ölçekten 0-88 arası puan alınmakta olup, puan yükseldikçe ise bakım yükünün de arttığı belirtilmektedir (İnci ve Erdem, 2006; Zarit ve Zarit 1990). Bu araştırmada ölçek Cronbach's Alpha değeri 0.93 bulunmuştur.

Koronavirüs Anksiyetesi Ölçeği

Ölçek Covid-19 pandemisi esnasında bireylerdeki anksiyete düzeyinin ölçülmesi amacıyla Lee (2020) tarafından oluşturulmuştur. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Evren ve arkadaşları tarafından (2020) yapılmıştır. Ölçekten 0-20 arası puan alınabilmekte, alınan puanın fazla olması bireylerdeki anksiyete düzeyinin fazla olduğunu belirtmektedir (Evren vd., 2020; Lee, 2020). Bu araştırmada ölçek Cronbach's Alpha değeri 0.92 olarak saptanmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmanın verilerinin analizinde SPSS 26 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterdiği Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiş olup (George ve Mallery), diğer analizlerde; t-testi, ANOVA, Bonferroni ve Tamhane's testi kullanılmıştır. Varyansın homojen olup olmadığı Levene istatistiği ile belirlenmiştir. Ölçek toplam puanları arasındaki ilişkinin belirlenmesinde pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Bulguların anlamlı olup olmadığı 0.05 anlamlılık düzeyi ölçüt alınarak yorumlanmıştır.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma öncesi Covid-19 ile ilgili çalışma yapmak üzere 26.10.2021 tarihinde Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınmıştır. Ayrıca araştırma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Etik Kurulu'nun 22.10.2021 tarihli ve 2021-818 tarihli kararı ile yapılmıştır. Yine araştırmanın yapılacağı hastaneden ve bağlı olduğu il sağlık müdürlüğünden onay alınmıştır. BVYÖ için İnci'den, Koronavirüs Anksiyetesi Ölçeği için

Evren'den izin alınmıştır. Çalışmaya katılmaları için bakım veren bireylerden izin alınmıştır.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma sonuçları yalnızca çalışma yapılan gruba genellenebilir.

BULGULAR

Tablo: 1 Bakım Veren Bireylerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Özellikler		Sayı(n)	Yüzde(%)
Yaş ort: **X** ± Sd :	55,11±12,37		
Yaş	21-40	16	12,2
	41-60	70	53,4
	61-+	45	34,4
Cinsiyet	Kadın	87	66,4
	Erkek	44	33,6
Medeni Durum	Evli	109	83,2
	Bekar	22	16,8
Eğitim Durumu	İlkokul, okuryazar/değil	85	64,9
	Ortaokul	14	10,7
	Lise	16	12,2
	Üniversite	16	12,2
Çalışma Durumu	Evet	20	15,3
	Hayır	111	84,7
Covid-19 Sürecinde Gelir Durumu	Gelir giderden az	61	46,6
	Gelir gidere eşit	58	44,3
	Gelir giderden fazla	12	9,2
Sağlık güvencesi	Evet	120	91,6
	Hayır	11	8,4
Aile tipi	Geniş aile	88	67,2
	Çekirdek aile	43	32,8

Tablo 1'e göre; Çalışmaya katılanların %53,4'ü 41-60 yaş arasında, %66,4'ü kadın, %83,2'si evlidir. Katılımcıların %64,9'unun eğitim durumu ilkokul, %84,7'sinin çalışmadığı, %46,6'sının gelirinin giderinden az olduğu, %91,6'sının sağlık güvencesi olduğu ve %67,2'isinin aile tipinin geniş aile olduğu belirlenmiştir.

Tablo: 2 Bakım Verilen Bireye ve Bakıma İlişkin Özelliklerin Dağılımı			
Özellikler		n	%
Bakım verilenin yaşı	65 ve altı	25	19,1
	66 ve üstü	106	80,9
Bakım verilenin cinsiyeti	Kadın	83	63,4
	Erkek	48	36,6
Bakım Verilenin Hastalıkları	Diyabet	22	16,8
	Hipertansiyon	30	22,9
	Kalp hastalığı	26	19,8
	Solunum sistemi hastalığı	17	13,0
	Kas-iskelet sistemi hastalığı	24	18,3
	Nörolojik hastalık	71	54,2
	Onkolojik hastalık	12	9,2
	Böbrek yetmezliği	14	10,7
	Diğer (astım,troid)	13	9,9
Bakım verilen bireyle aynı evde yaşama durumu	Yaşayan	122	93,1
	Yaşamayan	9	6,9
Bakım verdiğiniz bireye bakma sebebi	Ailevi sorumluluk	109	83,2
	Maddi yönden	4	3,1
	Başkasının bakmaması	17	13,0
	Diğer	1	,8
Bakım verme süresi	0-1 yıl	29	22,1
	1-4 yıl	51	38,9
	4-7 yıl	18	13,7
	7-10 yıl	10	7,6
	10 yıldan fazla	23	17,6
Bakımda destek olan kişi/kişilerin var olma durumu	Var	94	71,8
	Yok	37	28,2
Katılımcı veya bakım verilen bireyin Covid-19 geçirme durumu	Geçiren	60	45,8
	Geçirmeyen	71	54,2
Covid 19 sürecinin bakım verme durumunu olumsuz etkileme durumu	Etkiledi	99	75,6
	Etkilemedi	32	24,4

Tablo 2'ye göre; katılımcıların bakım verdikleri bireylerin %80,9'u 66 yaş ve üzerinde, %63,4'ü kadın ve %54,2'sinde nörolojik hastalık olduğu

belirlenmiştir. Katılımcıların %93,1'inin bakım verdiği bireyle aynı evde yaşadığı, %93,2'i ailevi sorumluluktan dolayı bakım verdiği, %22,1'i 0-1 yıldır bakım verdiği, %38,9'u 1-4 yıl ve %17,6'sı 10 yıldan fazla bakım verdiği belirlenmiştir. Katılımcıların %71,8'inin bakım verirken destek aldığı, %45,8'inin kendisi veya bakım verdikleri bireyin covid-19 geçirdiği ve %75,6'si covid 19 sürecinin bakım verme durumunu olumsuz etkilediği belirlenmiştir.

Tablo 3: Bakım Verme Yükü ve Koronavirüs Anksiyete Ölçeği Tanımlayıcı özellikleri

Ölçek	Min	Max	Median	$\bar{X}$ (Mean)	Ss
Bakım Verme Yükü Ölçeği	8	88	46	45,54	18,53
Koronavirüs Anksiyete Ölçeği	0	20	4	4,87	4,77

Katılımcıların BVYÖ puanı 8-88 arasında değişmekte olup ortalama 45,54±18,53 puan almışlardır. Buna göre evde bakım veren bireylerin orta düzeyde bakım yüklerinin olduğu belirlenmiştir.

Koronavirüs Anksiyete Ölçeğinden alınan puan ise 0-20 puan arasında olup bakım verenler ortalama 4,87± 4,77 puan almışlardır.

Tablo 4: Bakım Verme Yükü Ölçeği Ve Koronavirüs Anksiyete Ölçek Puanları İle Katılımcı Yaşı Ve Bakım Verilenin Yaşı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Ölçekler		Bakım Verme Yükü Ölçeği	Korona virüs Anksiyete
Koronavirüs Anksiyete	r	0,23	
	p	0,01*	
	N	131	
Katılımcının yaşı	r	0,29	0,071
	p	0,01*	0,423
	N	131	131
Bakım verilen bireyin yaşı	r	0,145	0,14
	p	0,10	0,12
	N	131	131

**p<0,05* *r= Pearson korelasyon*

Tablo 4'te; Katılımcıların BVYÖ puanları ile Koronavirüs Anksiyete ölçek puanları arasında pozitif yönde düşük düzeyde ilişki olduğu belirtilmiştir (r:0,23 p<0,05).

Katılımcıların BVYÖ puanları ile yaşları arasında pozitif yönde düşük düzeyde ilişki vardır (r:0,29 p<0,05). Katılımcıların yaşları arttıkça bakım verme yükleri de artmaktadır.

Tablo 5: Bakım Veren Bireylerin Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Bakım Verme Yükü Ve Koronavirüs Anksiyete Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Özellikler			Bakım Verme Yükü Ölçeği	Koronavirüs Anksiyete Ölçeği
		n	X Ss	X Ss
Yaş	21-40	16	33,88±13,68	4,44±4,75
	41-60	70	43,35±18,53	4,79±4,83
	61-+	45	53,12±17,24	5,16±4,8
	İstatistik	F	**8,24**	0,16
		p	**0,01***	0,86
		Fark	3-1,2	
Cinsiyet	Kadın	87	48,41±18,09	5,32±5,05
	Erkek	44	39,89±18,31	4±4,11
	İstatistik	t	**2,54**	1,49
		p	**0,01***	0,14
Medeni Durum	Evli	109	45,91±19,09	4,90±4,7
	Bekar	22	43,73±15,81	4,73±5,26
	İstatistik	t	0,50	0,14
		p	0,61	0,89
Eğitim Durumu	İlkokul ve altı	85	47,13±18,61	4,96±4,77
	Ortaokul	14	42,5±18,03	2,93±2,5
	Lise	16	39,07±17,93	4±5,41
	Üniversite	16	46,25±19,15	7±5,13
	İstatistik	F	0,99	2,07
		p	0,40	0,11
Çalışma Durumu	Evet	20	28,8±11,21	3,85±5,02
	Hayır	111	48,56±18,01	5,06±4,73
	İstatistik	t	**-4,74**	-1,04
		p	**0,01***	0,30

Covid 19 sürecindeki gelir durumu	Giderden az	61	47,84±18,42	4,25±4,32
	Gidere eşit	58	43,38±18,89	5,16±5,07
	Gider büyük	12	44,34±17,5	6,67±5,32
	İstatistik	F	0,89	1,49
		p	0,42	0,23
Sağlık Güvencesi	Evet	120	45,89±18,6	5,1±4,85
	Hayır	11	41,82±18,31	2,37±3,01
	İstatistik	t	0,70	1,84
		p	0,49	0,07
Aile tipi	Geniş aile	88	44,4±18,47	5,04±4,89
	Çekirdek aile	43	47,89±18,66	4,54±4,58
	İstatistik	t	-1,01	0,56
		p	0,31	0,58

**P<0,05 t= Independent sample t-testi F= Tek yönlü Varyans (Oneway ANOVA)*

Tablo 5' e göre; Katılımcıların BVYÖ toplam puanı kişilerin yaşlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (F=8,24 p<0,05). Yaşı 61 ve üzeri olanların puanları (53,12±17,24), yaşı 21-40 arasında olanların puanlarına (33,88±13,68) ve yaşı 41-60 arasında olanların puanlarına (43,35±18,53) göre anlamlı bir şekilde daha yüksektir.

Katılımcıların BVYÖ toplam puanı kişilerin cinsiyetine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (t=2,54 p<0,05). Çalışmada kadınların puanları (48,41±18,09) erkeklerin puanlarından (39,89±18,31) anlamlı şekilde yüksektir.

Katılımcıların BVYÖ toplam puanı kişilerin çalışmasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (t=-4,74 p<0,05). Çalışmayanların puanları (48,56±18,01) çalışanların puanlarına (28,8±11,21) göre anlamlı bir şekilde yüksektir.

Tablo 6: Katılımcılar ve Bakım Verilen Bireylerin Özellikleri ile BVYÖ ve Koronavirüs Anksiyete Ölçeği Puanlarının Karşılaştırılması				
Özellikler			BVYÖ	Koronavirüs Anksiyete Ölçeği
		n	X Ss	X Ss
Bakım Verilenin Yaşı	65 ve altı	25	39,92±16,52	4,28±4,68
	66 ve üstü	106	46,87±18,81	5,01±4,81
	İstatistik	t	-1,70	-0,69
		p	0,09	0,49
BakımVerilen Cinsiyeti	Kadın	83	44,63±18,07	4,78±4,38
	Erkek	48	47,13±19,41	5,05±5,44
	İstatistik	t	-0,74	-0,31
		p	0,46	0,76
Bakım verilen bireyle aynı evde yaşama durumu	Yaşayan	122	46,33±18,33	4,93±4,82
	Yaşamayan	9	34,89±19,13	4,12±4,35
	İstatistik	t	1,80	0,49
		P	0,07	0,62
Bakım verme süresi	0-1 yıl	29	39,49±19,69	4,83±5,67
	1-4 yıl	51	43,34±18,16	4,14±4,21
	4-7 yıl	18	53,89±16,74	4,62±4,78
	7-10 yıl	10	55,7±19,55	7,6±5,38
	10 -+	23	47,14±15,75	5,57±4,34
	İstatistik	t	**2,81**	1,27
		p	**0,03***	0,29
Bakımda destek olan kişi/kişiler varlığı	Evet	94	44,82±19,71	5,13±4,76
	Hayır	37	47,38±15,26	4,22±4,82
	İstatistik	t	-0,71	0,98
		p	0,48	0,33
Katılımcı veya bakım verilen bireyin covid-19 geçirme durumu	Geçiren	60	46,49±19,4	5,39±5,18
	Geçirmeyen	71	44,75±17,87	4,44±4,4
	İstatistik	t	0,53	1,13
		p	0,60	0,26

Covid 19 sürecinin bakım verme durumunu olumsuz etkileme durumu	Etkiledi	99	47,74±18,07	5,45±5,04
	Etkilemedi	32	38,75±18,61	3,1±3,32
	İstatistik	t	**2,43**	**2,47**
		p	**0,02***	**0,02***

*P<0,05 t= *t-testi* F= *ANOVA*

Katılımcıların BVYÖ toplam puanı kişilerin Covid-19 süreci bakım verme durumunu olumsuz yönde etkilemesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (t=2,43 p<0,05). Covid-19 sürecinde bakım verme durumu olumsuz etkilenenlerin puanları (47,74±18,07) olumsuz etkilenmeyenlerin puanlarına göre (38,75±18,61) anlamlı şekilde yüksektir.

Katılımcıların Koronavirüs Anksiyete Ölçek toplam puanı kişilerin Covid-19 süreci bakım verme durumunu olumsuz yönde etkilemesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (t=2,47 p<0,05). Covid-19 sürecinde bakım verme durumu olumsuz etkilenenlerin puanları (5,45±5,04) olumsuz etkilenmeyenlerin puanlarına göre (3,1±3,32) anlamlı şekilde yüksektir.

Katılımcıların BVYÖ toplam puanı kişilerin Covid-19 süreci bakım verme durumunu olumsuz yönde etkilemesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (t=2,43 p<0,05). Covid-19 sürecinde bakım verme durumu olumsuz etkilenenlerin puanları (47,74±18,07) olumsuz etkilenmeyenlerin puanlarına göre (38,75±18,61) anlamlı şekilde yüksektir.

Katılımcıların Koronavirüs Anksiyete Ölçek toplam puanı kişilerin Covid-19 süreci bakım verme durumunu olumsuz yönde etkilemesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (t=2,47 p<0,05). Covid-19 sürecinde bakım verme durumu olumsuz etkilenenlerin puanları (5,45±5,04) olumsuz etkilenmeyenlerin puanlarına göre (3,1±3,32) anlamlı şekilde yüksektir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada Evde Bakım Hizmeti Veren Hasta Yakınlarındaki Covid-19 Anksiyetesi ve Bakım Yüküne Etkisi incelenmiştir.

Araştırma sonucunda; bakım verenlerin BVYÖ puanları ile Koronavirüs Anksiyete ölçek puanları arasında pozitif yönde düşük düzeyde ilişki olduğu saptanmıştır (r:0,23 p<0,05). Yapılan çalışmalarda, Covid-19 gibi ortaya çıkan pandemilerin bakım verme durumuna etkisinin olduğu ve daha zorlaştırdığı belirlenmiştir (Sheth ve ark. 2021).

Türk toplumunun geleneksel yapısı itibariyle aile ilişkileri değerli olduğundan, hastaya bakım vermenin bir sorumluluk ve takdir edilen bir durum gibi görülmesi bakım veren bireylerde bir yük meydana getirdiği gerçeğini değiştirememektedir (Taşdelen ve Ateş, 2012). Araştırmada bakım verenlerin BVYÖ'den ortalama 45,54±18,53 puan aldıkları ve bakım verme yükünün yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya benzer şekilde Hindistan'da yapılan bir çalışmada demans hastasına bakım veren bireylerin bakım yükü ölçeği puanı 47,7 (Sinha vd., 2017) ve Altay ve Erkuran (2020) tarafından Alzheimer hastalarının bakım verenleri ile yapılan çalışmada bakım verem yükü ölçek puanı 41,64 olarak bulunmuştur. Kalınkara ve Kalaycı (2017)'nın çalışmasında bakım verenlerin yükü 34,527 olarak saptanmıştır. Yine başka bir çalışmada bakım veren yükü yüksek düzeyde saptanmıştır (Selçuk ve Avcı, 2016).

Araştırmada BVYÖ toplam puanı yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (F=8,24 p<0,05). Sonuca göre 61 yaş ve üzeri olan bakım verenlerin bakım verme yükünün 21-40 yaş arasında olanların puanlarına göre yüksek olduğu saptanmıştır. Arslan ve Rençber (2022) tarafından evde sağlık hastasına bakım veren bireylerle yapılan çalışmada bu çalışmaya benzer şekilde 50 yaşın üstündeki bakım verenlerde yükün fazla olduğu saptanmıştır. Özgünay ve ark. (2019)'nın evde bakım veren aile bireyleri ile yaptıkları çalışmalarında 60-80 yaş arası bakım verenlerin bakım yükünün 15-39 yaş arasında olanlara göre fazla olduğu bulunmuştur.

Araştırmada BVYÖ toplam puanı cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermekte olup kadınların puanlarının erkeklerin puanına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Yeşil ve ark. (2016) tarafından 321 bakım veren ile yapılan çalışmada kadınların bakım yükünün erkeklerden yüksek olduğu bulunmuştur. Çelenk ve Kumcağız (2022) tarafından evde bakım veren 199 birey ile yapılan çalışmada da kadınların bakım verme yükü puanı erkeklere göre yüksek bulunmuştur. Kadınların bakım veren yükünün yüksek olması, kadınların aile içinde bakım vermenin yanı sıra pek çok rolü üstlenmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Araştırmada BVYÖ toplam puanı çalışma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (t=-4,74 p<0,05). Çalışmayanların puanlarının (48,56±18,01) çalışanların puanlarına

(28,8±11,21) göre anlamlı şekilde yüksektir. Yapılan bir araştırmada da bakım verme yükü çalışmayan bakım verenlerde daha yüksek saptanmıştır (Değer ve Ordu, 2021). Yine Çelenk ve Kumcağız (2022) tarafından yapılan araştırmada çalışmayanların bakım veren yükü ölçek puanları çalışanlarınkine göre yüksek bulunmuştur.

Araştırmada BVYÖ toplam puanı kişilerin Covid-19 sürecinin bakım verme durumunu olumsuz yönde etkilemesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (t=2,43 p<0,05). Bakım verme durumu olumsuz etkilenenlerin puanları (47,74±18,07) olumsuz etkilenmeyenlerin puanlarına (38,75±18,61) göre anlamlı şekilde yüksektir. Pandemi boyunca sağlık hizmeti alanında hizmet sunanlar Covid-19 hastalığı olanların tedavisine öncelik verdiğinden, bu süreçte aile bireylerinden oluşan bakım vericiler hayati rol almışlardır (Sheth ve ark. 2021). Pandemi sürecinin başlarında yapılmış olan niteliksel ve kesitsel araştırmalarda, informal bakım vericilerin Covid-19 salgınının ortaya çıkmasından bu yana daha fazla bakım yükü yaşadıklarına dair sonuçlar elde edilmiştir (Cohen vd., 2020; Beach vd., 2021; Cohen vd., 2021; Park, 2021; Russell vd., 2021)

Araştırmada Koronavirüs Anksiyete Ölçek toplam puanı kişilerin Covid-19 sürecinin bakım verme durumunu olumsuz yönde etkilemesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (t=2,47 p<0,05). Bakım verme durumu olumsuz etkilenenlerin puanları (5,45±5,04) olumsuz etkilenmeyenlerin puanlarına (3,1±3,32) göre anlamlı şekilde yüksektir. Karantina uygulaması ile, günlük yapılan aktivitelerin değişmesi ve ya kısıtlanması hasta ve bakım verenler üzerinde strese neden olan bir etken olarak görülmektedir (Brown ve ark. 2020). Yapılan bir araştırmada, demans hastalarına bakım veren bireylerdeki anksiyete düzeyinin Covid-19 pandemisindeki izolasyon süresinde arttığı bulunmuştur (Cohen ve ark. 2020). Bakım verme durumu bu sorumluluğu üstlenen bireylerde olumsuz fiziksel ve ruhsal etkileri olan zorlu bir süreçtir. Bu sürece pandemi gibi hayatı tehdit eden durumların da eklenmesi bakım verenlerin yaşadığı güçlükleri ve ruhsal sıkıntıları daha da arttırabilmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma sonucunda Covid-19 anksiyetesinin bakım verme yükünü olumsuz etkilediği saptanmıştır.

Hemşirelerin, bakım verenlerin yaşadıkları sorunları tespit etmesi hem bakım verenler hemde sunulan bakımın devamlılığı ve kalitesi açısından oldukça önemlidir. Bakım verenleri destekleyecek yönde programların oluşturulması, bakım verenlerin ihtiyaç duymaları halinde evde sağlık hizmetlerine başvurmaları yönünde bilgilendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

REFERANSLAR

Arslan, H. N., & Rençber, E.(2022). Evde Sağlık Hizmeti Alanlara Bakım Verenlerin Yükü ve Stresle Başa Çıkma Durumlarının Değerlendirilmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, *9*(1), 33-39.

Beach, S. R., Schulz, R., Donovan, H., & Rosland, A. M. (2021). Family caregiving during the COVID-19 pandemic. *The Gerontologist*, 61(5), 650–660. doi:10.1093/geront/gnab049

Brown, E. E., Kumar, S., Rajji, T. K., Pollock, B. G., Mulsant, B. H. (2020). Anticipating and mitigating the impact of the COVID-19 pandemic on Alzheimer's disease and related dementias. The American Journal of Geriatric Psychiatry, s. 28(7):712-721.

Chadda, R. K. (2014). Caring for the family caregivers of persons with mental illness. *Indian journal of psychiatry*. 56(3):221.

Cohen, J. (1988). Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.) Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

Cohen, G., Russo, M. J., Campos, J. A., & Allegri, R. F. (2020). Living with dementia: Increased level of caregiver stress in times of COVID-19. *International Psychogeriatrics*, 32(11), 1377– 1381. doi:10.1017/S1041610220001593

Cohen, S. A., Kunicki, Z. J., Drohan, M. M., & Greaney, M. L. (2021). Exploring changes in caregiver burden and caregiving intensity due to COVID-19. *Gerontology & Geriatric Medicine*, 7. doi:10.1177/2333721421999279

Çelenk, Z. & Kumcağız, H. (2022). Yaşlı Hastaya Bakım Verenlerin Bakım Yükü ve Anksiyete Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi . *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* , 9 (2) , 628-645 . DOI: 10.17336/igusbd.745662

Çetinkaya, N., & Dönmez, E. (2023). İnmeli Hastalara Bakım Verenlerde Bakım Yükü, Anksiyete ve Depresyon Düzeyinin İncelenmesi. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, *10*(1), 49-59.

Değer, T. B. & Ordu, Y. (2021). Eldivan İlçesinde Yaşayan Yaşlılara İnformal Bakım Verenlerin Bakım Yükleri . *OPUS International Journal of Society Researches* , 18 (43) , 6764-6789 . DOI: 10.26466/opus.926095

Erkuran, H., & Altay, B. (2020). Alzheimer'lı hastaya bakım veren kişilerin bakım yükünün stresle baş etme durumlarına etkisi. *Sağlık Hizmetleri ve Eğitimi Dergisi*, *3*(2), 52-58.

Evren, C., Evren, B., Dalbudak, E., Topcu, M., Kutlu, N. (2020). Measuring anxiety related to COVID-19: A Turkish validation study of the Coronavirus Anxiety Scale. *Death Studies (In press).* https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1774969

George, D., & Mallery, M. (2010). SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference, 17.0 update (10a ed.) Boston: Pearson

İnci, F., & Erdem, M. (2006). Bakim verme yükü ölçeği'nin türkçe'ye uyarlanmasi geçerlilik ve güvenilirliği. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, *11*(4), 85-95.

Kalınkara, V., & Kalaycı, I. (2017). Yaşlıya Evde Bakım Hizmeti Veren Bireylerde Yaşam Doyumu, Bakım Yükü ve Tükenmişlik. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi (YSAD),* Elderly Issues Research Journal (EIRJ), Cilt (Vol.) 10, Sayı (Number) 2, Sayfa (Pages) 19-39.

Lee, S. A. (2020). Coronavirus Anxiety Scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety. *Death Studies 44:* 393-401. https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1748481

Liu, Z., Heffernan, C., & Tan, J. (2020). Caregiver burden: A concept analysis. *International journal of nursing sciences*. 7(4):438-445. http://doi.org/10.1016/j.ijnss.2020.07.012.

Ozgunay, S. E., Akça, F., Karasu, D., & Kilic, İ. (2019). Yoğun bakım sonrası evde bakım gerektiren hastaların özellikleri ile bakım verenlerdeki hasta bakım yükü ve empati arasındaki ilişki. *JARSS*, *27*(1), 15-21.

Özdamar, K. (2002). Paket Programlarla İstatistiksel Veri Analizi-1. 4. Baskı. Eskişehir: Kaan Kitabevi.

Park, S. S. (2021). Caregivers' mental health and somatic symptoms during COVID-19. The Journals of Gerontology, *Series B: Psychological Sciences and Social Sciences,* 76(4), e235–e240. doi:10.1093/geronb/gbaa121

Russell, B. S., Hutchison, M., Park, C. L., Fendrich, M., & FinkelsteinFox, L. (2021). Short-term impacts of COVID-19 on family caregivers: Emotion regulation, coping, and mental health. *Journal of Clinical Psychology,* 78(2), 357–374. doi:10.1002/jclp.23228

Selçuk, K.T., & Avcı D. (2016). Kronik hastalığa sahip yaşlılara bakım verenlerde bakım yükü ve etkileyen etmenler. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*; 7(1):1-9

Sheth, K., Lorig, K., Stewart, A., Parodi, J. F., Ritter, P. L. (2021). Effects of COVID-19 on informal caregivers and the development and validation of a scale in English and Spanish to measure the impact of COVID-19 on caregivers. *Journal of Applied Gerontology*, s. 40(3): 235-243

Sheth, K., Lorig, K., Stewart, A., Parodi, J. F., Ritter, P. L. (2021). Effects of COVID-19 on informal caregivers and the development and validation of a scale in English and Spanish to measure the impact of COVID-19 on caregivers. *Journal of Applied Gerontology*, s. 40(3): 235-243.

Sinha, P., Desai, N. G., Prakash, O., Kushwaha, S. ve Tripathi, C. B. (2017). Caregiver burden in Alzheimer-type dementia and psychosis: A comparative study from India. *Asian Journal of Psychiatry*, 26, 86–91.

Taşdelen, P., & Ateş, M. (2012). Evde bakım gerektiren hastaların bakım gereksinimleri ile bakım verenlerin yükünün değerlendirilmesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* ;9(3): 22-9.

Tayaz, E. & Koç A. (2018). Engelli Bireye Bakım Verenlerde Algılanan Bakım Yükü ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi*; 14:44-52

Yeşil, T., Uslusoy, E. Ç., & Korkmaz, M. (2016). Kronik Hastaliği Olanlara Bakim Verenlerin Bakim Yükü Ve Yaşam Kalitesinin İncelenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, *5*(4), 54-66.

Zarit, S. H, Zarit, J. M. (1990). The memory and behavior problems checklist and the Burden Interview. *University Park, PA*: Pennsylvania State University Gerontology Center

Serrapeptaz: Terapötik Potansiyeli, Klinik Kullanımları ve Gelecekteki Araştırma Yönelimleri

Başak GÖKÇE[1]
Çağlar AYDINLIOĞLU[2]

1- Doç. Dr.; Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. basakgokce@sdu.edu.tr ORCID No: 0000-0001-8548-9703
2- Ecz.; Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi. caglaray048@gmail.com ORCID No: 0000-0002-2529-6982

ÖZET

Serrapeptaz, anti-inflamatuar, mukolitik ve analjezik özelliklere sahip bir enzim olup, çeşitli terapötik alanlarda potansiyel faydalar sunmaktadır. Bu derlemede, serrapeptazın biyolojik kökeni, yapısı, üretim yöntemleri ve klinik kullanımları detaylı bir şekilde incelenmiştir. Enzim, inflamasyon, ödem, mukus tıkanıklığı ve yara iyileşmesi gibi durumlarda etkili olup, özellikle postoperatif şişliklerin azaltılması ve ağrı yönetimi gibi klinik uygulamalarda kullanımı yaygındır. Klinik çalışmalarda, serrapeptazın etkinliği gösterilmiş ancak bazı yan etkiler ve ilaç etkileşimleri rapor edilmiştir, bu nedenle dozaj ve kullanım süresi konusunda dikkatli olunmalıdır. Gelecekte, serrapeptazın biyokimyasal mekanizmaları, farmasötik formülasyonları ve klinik etkinliği üzerine yapılacak daha fazla araştırma, enzimin daha geniş hasta popülasyonlarında daha güvenli ve etkili kullanılmasını sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler – Serrapeptaz, Anti-Inflamatuar, Mukolitik, Analjezik, Klinik Kullanım, Biyokimyasal Mekanizmalar.

GİRİŞ

Serrapeptaz, proteolitik (protein yıkıcı) özelliklere sahip bir enzim olup, ilk kez 1960'lı yıllarda keşfedilmiştir. Serratia marcescens adlı bakteriyel bir tür tarafından üretilen bu enzim, doğal olarak bazı böceklerin sindirim sistemlerinde bulunur. Enzim, böceklerin sindirim süreçlerinde, özellikle ipek böceği gibi türlerin sindirim sistemlerinde besinlerin daha verimli bir şekilde sindirilmesine yardımcı olur. Böceklerin, tükettikleri proteinleri parçalayarak sindirmelerine olanak tanıyan serrapeptaz, insanlarda da terapötik potansiyel taşımaktadır (Rawat vd., 2008: 124).

Serrapeptaz, vücutta inflamasyon, ödem, mukus birikimi ve yara iyileşmesi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde etkili olduğu için tıpta önemli bir yer edinmiştir. İnsanlarda, özellikle inflamasyonla ilişkili hastalıklar, solunum yolu rahatsızlıkları, postoperatif iyileşme süreçleri ve bazı göz hastalıklarının tedavisinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu enzimin, mikroorganizmalara karşı bir antimikrobiyal etki göstermesi veya kan damarlarındaki kan akışını artırıcı etkisi gibi potansiyel faydaları da araştırılmaktadır (Bhagat vd., 2013: 209).

Serrapeptazın biyolojik kökeni, özellikle böceklerdeki sindirim mekanizmalarına dayanmaktadır. İpek böceği örneği üzerinden yapılan araştırmalar, serrapeptazın bu canlıların sindirim sistemlerinde, proteinleri parçalayan ve sindirilmesini sağlayan bir enzim olarak görev aldığını ortaya koymuştur. Bu biyolojik köken, enzimin insanlarda tedavi amaçlı kullanımı

açısından oldukça ilginçtir. İnsanlar için, özellikle inflamasyon ve ağrı giderici özellikleri nedeniyle terapötik kullanımı son yıllarda giderek artmıştır (Rawat vd., 2008: 124).

Enzimin önemi, vücutta iltihaplanma, ödem, ağrı ve mukus birikimi gibi çeşitli durumları tedavi etme potansiyeline sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Serrapeptaz, vücutta iltihaplı reaksiyonları azaltarak ağrıların hafiflemesine, ödemin azalmasına ve dokuların iyileşmesine katkı sağlayabilir. Özellikle sinüs enfeksiyonları, romatizmal hastalıklar, bronşit gibi solunum yolu hastalıklarında ve yaralanmalar sonrası şişliklerin giderilmesinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Ayrıca, kalp ve damar hastalıkları gibi daha ciddi sağlık problemlerinin tedavisinde de potansiyel faydaları araştırılmaktadır (Esch vd., 1989:67).

Serrapeptazın kullanımı, başlangıçta iltihap ve ağrı tedavisiyle sınırlıydı, ancak daha sonraki araştırmalar, enzimin mukolitik etkileri, bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici etkisi ve kan dolaşımını iyileştirici özellikleri gibi birçok farklı tedavi alanında faydalı olduğunu göstermiştir. Tıbbi araştırmalar ve klinik deneyler, enzimin potansiyel faydalarını daha net ortaya koymuş ve farmasötik alanında kullanımını artırmıştır. Bu bağlamda serrapeptaz, geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif olarak, etkili ve doğal bir seçenek olarak kabul edilmektedir (Al-Khateeb ve Nusair, 2008: 264).

Sonuç olarak, serrapeptaz enzimi, biyolojik rolü ve terapötik potansiyeliyle dikkat çeken önemli bir biyomoleküldür. İnsan sağlığına olan katkıları, özellikle anti-inflamatuar ve mukolitik etkileriyle vurgulanmaktadır. Farmasötik ve medikal alanlarda bu enzimin kullanımı, birçok hastalığın tedavisinde önemli bir seçenek sunmaktadır.

Serrapeptazın Yapısı ve Biyokimyasal Özellikleri

Serrapeptaz, metalloenzim sınıfına ait bir proteazdır ve yapısal olarak, diğer proteolitik enzimlerle benzer şekilde, peptit bağlarını hidrolize etme yeteneğine sahiptir. Enzimin moleküler yapısı, onun fonksiyonel özelliklerini belirleyen önemli bir faktördür. Serrapeptaz, genellikle 40-50 kDa arasında değişen moleküler ağırlığa sahip bir polipeptid zincirinden oluşur ve birden fazla alt birim içerebilir. Yapısal analizler, enzimin üç boyutlu yapısının, aktif bölgesinin etkinliğini optimize edecek şekilde şekillendiğini ortaya koymaktadır. Bu yapı, enzimin katalitik aktivitesinin gerçekleşmesini sağlayan kritik bir öneme sahiptir (Esch vd., 1989:67).

Serrapeptazın biyokimyasal özellikleri, enzimin aktif bölgesinde bulunan metal iyonlarının etkisiyle yakından ilişkilidir. Enzim, özellikle kalsiyum (Ca^{2+}) ve çinko (Zn^{2+}) gibi metal iyonlarını içerir. Bu iyonlar, enzimin katalitik reaksiyonlarını gerçekleştirebilmesi için gerekli olan yapısal stabiliteyi sağlar. Metal iyonları, enzimin aktif bölgesinde bulunan histidin, glutamat ve aspartat gibi amino asitler ile koordinasyon yaparak enzimin doğru şekilde çalışmasını sağlar. Metal iyonlarının varlığı, enzimin

substratlarına bağlanma ve bu substratları hidrolize etme kabiliyetini doğrudan etkiler. Bu nedenle, metal iyonları serrapeptazın proteolitik aktiviteleri için kritik bir rol oynar (Esch vd., 1989:67).

Proteolitik aktivite, serrapeptazın en belirgin biyokimyasal özelliğidir. Enzim, peptit bağlarını seçici bir şekilde keserek proteinleri parçalayan bir mekanizma ile çalışır. Serrapeptaz, genellikle proteinlerin bağlarını kesmek suretiyle, iltihap ve ödem gibi durumların tedavisinde kullanılan önemli bir tedavi aracıdır (Rawat vd., 2008: 124). Enzimin proteolitik aktivitesi, genellikle zararlı proteinlerin parçalaması, mukus ve balgamın çözülmesi gibi işlevlerle ilişkilendirilir. Serrapeptaz, bu şekilde vücutta inflamasyonla bağlantılı bazı proteinleri yıkarken, sağlıklı hücresel yapıları korur. Enzimin proteolitik fonksiyonu, bu işlevlerin vücutta hızlı ve etkili bir şekilde gerçekleşmesini sağlar (Ethiraj ve Gopinath, 2017: 333).

Substrat spesifitesi, serrapeptazın fonksiyonel bir özelliği olarak, enzimin hangi proteinlere veya peptitlere etkili olduğunu belirler. Serrapeptaz, geniş bir substrat yelpazesine sahiptir ve özellikle fibrin, kazein ve bazı kolajen türlerini hedef alır. Enzim, hem küçük moleküllü proteinleri hem de daha büyük, karmaşık proteinleri etkili bir şekilde parçalayıp, çeşitli biyolojik süreçlere katkı sağlar. Serrapeptazın substrat spesifitesi, onun tedavi edici potansiyelini belirleyen önemli bir faktördür, çünkü bu özellik, enzimin hangi hastalıklar ve durumlarla ilişkili proteinleri parçaladığını gösterir (Bhagat vd., 2013: 209).

Enzimin katalitik özellikleri, substratlarla etkileşimlerini ve reaksiyon hızını belirleyen faktörlerden biridir. Serrapeptaz, substratlarını bağlayıp onları katalitik aktif bölgesine yönlendirerek reaksiyonun hızını artırır. Bu süreç, enzim-substrat kompleksinin oluşması ve ardından peptit bağlarının kırılması ile sonuçlanır. Enzimin yüksek katalitik verimliliği, hızlı ve etkili reaksiyonlar sonucunda hedef proteinlerin verimli bir şekilde hidroliz edilmesini sağlar. Bu özellik, serrapeptazın tedavi edici ve biyolojik etkilerini daha etkili hale getirir, çünkü enzim vücutta gereken hızda ve düzeyde etki gösterir. Enzimin katalitik özelliği, bu tür biyokimyasal aktivitelerin daha hızlı ve sistematik bir şekilde gerçekleşmesine olanak tanır (Rawat vd., 2008: 124).

Serrapeptazın Üretimi ve Kaynakları

Serrapeptaz, doğal olarak *Serratia marcescens* adlı bakteriyel tür tarafından üretilen bir enzimdir. Bu bakteri, toprak ve hayvan sindirim sistemlerinde yaygın olarak bulunan, Gram-negatif bir mikroorganizmadır. *S. marcescens*, özellikle proteinleri sindirmekte etkin bir enzim olarak bilinir ve bu özellik, böceklerin sindirim sisteminde de kritik bir rol oynar. Bu bakteriyel kaynak, serrapeptazın biyolojik kökenini oluşturur ve enzimin doğal üretimi için temel kaynaklardan biridir (Rawat vd., 2008: 124). *S. marcescens*, proteolitik aktiviteleri sayesinde çevresindeki organik maddeleri, özellikle proteinleri parçalayan bir metabolik yol izler. Bu

özellik, enzimin tıbbi ve endüstriyel uygulamalarda kullanılabilmesi için uygun hale gelmesini sağlar. *S.marcescens*'ın serbest bırakılan serrapeptaz, özellikle inflamasyon, ağrı giderici ve mukolitik etkilerinden dolayı terapötik olarak büyük ilgi görmüştür (Ethiraj ve Gopinath, 2017: 333).

Endüstriyel üretim, serrapeptazın terapötik kullanımını artıran önemli bir faktördür. Serrapeptazın üretimi, ilk başlarda bakteriyel kültürlerden elde edilen doğal kaynaklara dayanıyordu; ancak günümüzde bu enzim, genetik mühendislik ve biyoteknolojik süreçlerle daha verimli ve kontrollü bir şekilde üretilmektedir. Serrapeptazın endüstriyel üretimi için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri, *Serratia marcescens* bakterisinin kültürlenmesidir (Rawat vd., 2008: 124). Bakteri, uygun besiyerlerinde büyütülerek serrapeptaz üretimi yapılır. Bu süreçte, bakterilerin büyüme koşulları optimize edilerek enzimin yüksek miktarda üretilmesi sağlanır. Endüstriyel üretimde, mikroorganizmaların büyümesi ve serrapeptaz üretiminin en verimli şekilde yapılabilmesi için besin maddelerinin, sıcaklık, pH ve oksijen seviyesi gibi çevresel faktörlerin titizlikle kontrol edilmesi gerekmektedir. Üretilen serrapeptaz, genellikle bakteriyel hücrelerden arındırılmak üzere saflaştırılır ve farmasötik formülasyonlarda kullanılacak şekilde işlenir(Bhagat vd., 2013: 209).

Yüksek verimli üretim teknikleri, serrapeptazın ticari açıdan daha etkin bir şekilde elde edilmesini sağlayan önemli bir alandır. Modern biyoteknolojik yaklaşımlar, serrapeptazın üretim verimliliğini artırmak amacıyla genetik mühendislik yöntemleriyle bakteriyel türlerin genetik yapısının modifiye edilmesini içermektedir. Bu teknikler, Serratia marcescens'ın serrapeptaz üretme kapasitesini artırarak daha büyük miktarlarda enzimin elde edilmesini sağlar. Genetik mühendislik, özellikle serrapeptazın kodlayan genin klonlanması ve uygun bir üretim sistemine yerleştirilmesiyle, daha hızlı ve daha verimli üretim süreçleri oluşturulmasına olanak tanır. Ayrıca, bazı mikroorganizmaların genetik olarak optimize edilmesi, enzim üretimini sadece daha verimli hale getirmekle kalmaz, aynı zamanda maliyetleri de düşürür. Bunun dışında, fermentasyon teknikleri ve hücresel dışı enzim üretimi gibi alternatif yöntemler de kullanılmaktadır. Bu yöntemler, özellikle büyük ölçekli üretimlerde serrapeptazın daha hızlı ve ekonomik bir şekilde elde edilmesine imkan tanır (Venkataprasad vd., 2021).

Sonuç olarak, serrapeptazın üretimi, doğal kaynaklardan endüstriyel süreçlere kadar geniş bir yelpazeye yayılmaktadır. Serratia marcescens bakterisi, doğal üretim kaynağı olarak bu enzimi sağlarken, biyoteknolojik ve genetik mühendislik teknikleri, üretim verimliliğini artırmak için önemli adımlar atılmasını sağlamıştır. Bu sayede serrapeptaz, terapötik ve endüstriyel kullanım için büyük miktarlarda ve düşük maliyetle üretilebilmektedir.

Fizyolojik ve Biyolojik Rolleri

Serrapeptaz, vücutta bir dizi fizyolojik ve biyolojik rol oynayarak önemli terapötik etkiler sağlar. Özellikle inflamasyon ve ödem üzerine olan etkileri, bu enzimin tıbbi kullanımlarındaki başlıca sebeplerden biridir.

Serrapeptaz, inflamatuar süreçlerde yer alan proteinleri ve mediatörleri hedef alarak iltihaplanmayı azaltır. Enzim, inflamasyonun tetiklediği hücresel ve moleküler süreçleri düzenleyerek, özellikle çevresel hasarlara karşı vücudun verdiği tepkiyi modüle eder. Proteolitik özellikleri sayesinde, inflamatuar bölgelerdeki zararlı proteinleri parçalar ve bu süreçle birlikte iltihaplı bölgedeki şişlik, kızarıklık ve ağrıyı hafifletir. Ayrıca, ödemin azalmasına da yardımcı olur. Serrapeptaz, damar permeabilitesini düzenleyerek ve inflamatuar hücrelerin migrasyonunu engelleyerek, ödemin giderilmesinde etkin bir rol oynar. Bu etki, özellikle yaralanmalar, cerrahi müdahaleler ve romatizmal hastalıklar gibi durumlarla ilişkilendirilen inflamasyonun yönetilmesinde kullanılır (Rawat vd., 2008: 124).

Serrapeptazın balgam çözme ve mukolitik etkisi, özellikle solunum yolu hastalıklarında önemli bir tedavi seçeneği sunar. Bu enzim, mukus viskozitesini azaltarak balgamın çözülmesine ve atılmasına yardımcı olur. Serrapeptaz, solunum yollarında biriken ve mukus içinde sıkışmış olan proteinleri parçalayarak, mukus tabakasının incelmesine ve daha kolay atılmasına olanak tanır. Bu, özellikle bronşit, astım, sinüzit ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonları gibi durumlarda önemli bir fayda sağlar (Al-Khateeb ve Nusair, 2008: 264). Enzim, solunum yollarındaki tıkanıklığı ve daralmayı azaltarak, hava yollarının açılmasına ve daha rahat nefes alınıp verilmesine yardımcı olur. Mukolitik etkisi sayesinde, serrapeptaz, balgamın çıkarılmasıyla birlikte hastaların iyileşme sürecini hızlandırır ve solunum fonksiyonlarını iyileştirir (Bhagat vd., 2013: 209).

Yara iyileşmesi ve dokular üzerindeki etkisi, serrapeptazın bir diğer önemli biyolojik rolüdür. Enzim, yaralanma veya cerrahi müdahaleler sonucu oluşan dokularda iyileşmeyi destekler. Serrapeptaz, yara bölgesindeki ödemin ve inflamasyonun azalmasına yardımcı olarak, iyileşme sürecini hızlandırır. Ayrıca, doku yenilenmesi ve hasar gören hücrelerin onarılması için gerekli olan bazı biyolojik süreçleri aktive eder. Bu süreçte, serrapeptaz, fibrin ve diğer proteinleri parçalayarak, yara iyileşmesinde önemli olan hücresel düzeydeki süreçlere katkı sağlar. Yara bölgesindeki hücresel değişiklikleri modüle ederek, dokuların yeniden yapılandırılmasına ve sağlıklı bir iyileşme sürecinin başlatılmasına yardımcı olur. Özellikle cerrahi sonrası iyileşme dönemlerinde, bu enzim, inflamasyonu ve tıkanıklığı azaltarak dokuların daha hızlı iyileşmesine olanak tanır. Böylece serrapeptaz, yara iyileşmesini destekleyen önemli bir biyolojik araç olarak kabul edilir.

Sonuç olarak, serrapeptaz, inflamasyon, ödem, balgam çözme ve yara iyileşmesi gibi birçok biyolojik ve fizyolojik süreçte kritik bir rol oynar. Proteolitik aktivitesinin yanı sıra bu enzim, vücutta hasar gören doku ve

organların iyileşmesine yardımcı olur. Bununla birlikte, serrapeptaz, solunum yolu hastalıklarında balgam çözme, inflamasyonun giderilmesi ve iyileşme süreçlerinin hızlandırılması gibi tedavi edici özellikleriyle geniş bir terapötik potansiyele sahiptir. Bu biyolojik etkiler, serrapeptazın farmasötik kullanımlarını ve klinik uygulamalarını daha da değerli kılmaktadır.

Klinik Kullanım Alanları

Serrapeptaz, çeşitli klinik durumların tedavisinde önemli bir terapötik seçenek olarak öne çıkmaktadır. Enzim, özellikle iltihaplı hastalıklar üzerinde sağladığı olumlu etkilerle bilinir. Sinüzit, romatizma ve artrit gibi iltihaplı hastalıklar, serrapeptazın tedavi potansiyelini gösterdiği başlıca alanlardandır. Sinüzit, sinüslerin inflamasyonu sonucu mukus birikimi ve tıkanıklık ile karakterizedir. Serrapeptaz, mukus çözme ve inflamasyonu azaltma özellikleri sayesinde, sinüslerdeki tıkanıklığın giderilmesine yardımcı olur. Romatizma ve artrit gibi eklem hastalıklarında ise enzim, inflamasyonun etkilerini hafifletir ve eklemdeki şişlik, ağrı ve sertliği azaltır. Proteolitik özellikleri, ağrıya neden olan proteinlerin parçalanmasına yardımcı olur, bu da hastaların daha rahat hareket etmelerini sağlar. Serrapeptazın, özellikle ağrı ve iltihapla ilişkili durumların yönetilmesinde etkili olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (Fadl vd., 2013: 721).

Solunum yolu hastalıkları, serrapeptazın klinik kullanım alanlarından bir diğer önemli bölümdür. Astım, bronşit ve mukus tıkanıklığı gibi solunum yolu hastalıklarında, enzim mukus viskozitesini azaltarak balgamın atılmasına yardımcı olur. Astım hastalarında, hava yollarındaki tıkanıklık ve mukus birikimi nefes almayı zorlaştırabilir. Serrapeptaz, bu tıkanıklığın giderilmesine yardımcı olarak, solunum fonksiyonlarını iyileştirir ve hastanın nefes almasını kolaylaştırır. Bronşit gibi enfeksiyonel hastalıklarda ise, serrapeptaz mukolitik etkisiyle balgamın incelmesine ve temizlenmesine yardımcı olur, böylece solunum yollarındaki iltihaplı süreçleri azaltır. Bunun yanı sıra, mukus tıkanıklığı yaşayan hastalarda, serrapeptaz, mukus birikimini çözerek, hava yollarının açılmasına ve rahat bir nefes alıp verme sürecine katkıda bulunur. Bu etkiler, özellikle solunum yolu hastalıklarıyla ilgili şikayetleri olan bireylerde yaşam kalitesini iyileştirir.

Postoperatif şişlik ve ağrı tedavisi, serrapeptazın bir diğer önemli kullanım alanıdır. Cerrahi müdahaleler sonrasında, iyileşme sürecinde inflamasyon, şişlik ve ağrı gibi sorunlar yaygın olarak görülür. Serrapeptaz, cerrahi işlemler sonrası vücutta oluşan şişlikleri ve inflamasyonu azaltmada etkili olur. Enzim, inflamatuar yanıtları modüle ederek ağrıyı hafifletir ve dokulardaki şişliği indirir, bu da hastaların iyileşme sürecini hızlandırır. Ayrıca, postoperatif dönemdeki ağrı seviyelerinin azalması, hastaların daha hızlı mobilize olmalarını sağlar, böylece komplikasyon riski de düşer. Özellikle estetik cerrahi, diş cerrahisi ve diğer invaziv müdahaleler

sonrasında, serrapeptazın kullanımı, hastaların iyileşme sürecini önemli ölçüde destekler (Al-Khateeb ve Nusair, 2008: 264).

Serrapeptazın diğer potansiyel tedavi alanları arasında göz hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar da yer almaktadır. Göz hastalıklarında, özellikle retina, konjonktiva ve göz sinirleri üzerindeki olumlu etkileri araştırılmaktadır. İnflamasyonu azaltan ve doku onarımını teşvik eden özellikleri, gözdeki çeşitli inflamatuar durumların tedavisinde potansiyel faydalar sağlayabilir. Kardiyovasküler hastalıklar konusunda ise, serrapeptazın damar sağlığını korumadaki rolü üzerine yapılan çalışmalar artmaktadır. Enzim, damarların içinde birikmiş olan proteinleri ve plakları çözerek kan akışını iyileştirebilir. Ayrıca, ateroskleroz gibi damar sertliği hastalıklarının tedavisinde de umut verici bir tedavi aracı olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, bu alanlardaki kullanım potansiyeli hâlâ araştırma aşamasında olup, klinik uygulamalara dönüştürülmeden önce daha fazla veri ve çalışma gereklidir.

Sonuç olarak, serrapeptaz, iltihaplı hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, postoperatif şişlik ve ağrı tedavisi gibi çeşitli klinik alanlarda değerli bir terapötik seçenek olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, göz hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar gibi daha spesifik tedavi alanlarında da potansiyel faydaları araştırılmaktadır. Serrapeptazın çok yönlü biyolojik etkileri, onun farmasötik uygulamalarda geniş bir kullanım yelpazesi sunmasına olanak tanır ve klinik kullanımlarının daha da yaygınlaşmasını sağlayabilir.

Serrapeptazın Etkinliği ve Güvenliği

Serrapeptaz, klinik çalışmalar ve araştırmalar sonucunda çeşitli tedavi alanlarında etkinliği gösterilen bir enzimdir. Birçok klinik çalışma, serrapeptazın özellikle inflamasyon, ödem, solunum yolu hastalıkları ve postoperatif iyileşme gibi durumlarda faydalı olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmalar, bu enzimin şişlikleri azaltma, ağrıyı hafifletme ve solunum yollarındaki tıkanıklıkları giderme gibi olumlu etkiler sunduğunu göstermektedir. Bu tür tedavi etkinlikleri, serrapeptazın proteolitik özellikleri sayesinde vücuttaki fazla proteinleri parçalayarak, doku onarımını hızlandırması ve inflamasyonu azaltması ile ilişkilidir. Özellikle cerrahi müdahaleler sonrası şişliklerin ve ağrının yönetilmesinde etkili olduğu ve solunum yolu hastalıklarında mukus birikimini çözerek nefes almayı kolaylaştırdığı klinik verilerle desteklenmektedir (Al-Khateeb ve Nusair, 2008: 264).

Serrapeptazın etkinliği üzerine yapılan meta-analizler, enzimin farklı hastalık gruplarındaki terapötik potansiyelini daha geniş bir perspektiften değerlendirmektedir. Meta-analizler, serrapeptazın genel olarak inflamasyon ve ödem üzerinde anlamlı etkiler gösterdiğini ve bu etkilerin özellikle eklem iltihapları, sinüzit, astım ve bronşit gibi durumlarda belirgin olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, postoperatif iyileşme süreçlerinde ağrıyı azaltma ve

şişlikleri giderme gibi faydalı etkiler de bu analizlerde vurgulanmıştır. Çeşitli çalışmalarda, serrapeptazın tek başına veya diğer tedavi yöntemleriyle kombinasyon halinde kullanıldığında hastaların iyileşme sürelerini kısalttığı ve tedavi sonuçlarını iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, bazı meta-analizler, daha fazla ve kapsamlı çalışma yapılması gerektiğini, çünkü mevcut verilerin çoğunun sınırlı hasta sayılarıyla gerçekleştirilen araştırmalara dayandığını belirtmektedir.

Serrapeptazın güvenlik profili, genel olarak iyi kabul edilmektedir; ancak, potansiyel yan etkiler de gözlemlenmiştir. Enzim, çoğu kullanıcı için iyi tolere edilirken, nadiren mide bulantısı, ishal, karın ağrısı ve baş ağrısı gibi gastrointestinal rahatsızlıklara yol açabilir. Ayrıca, bazı kişilerde alerjik reaksiyonlar, cilt döküntüleri veya kaşıntı gibi deri reaksiyonları da görülebilir. Bununla birlikte, bu yan etkiler genellikle hafif ve geçici olup, serrapeptaz kullanımına son verildiğinde kendiliğinden düzelmektedir. Nadiren de olsa, aşırı doz alımı ciddi yan etkilere neden olabilir, bu yüzden uygun dozaj ve kullanım talimatlarına uyulması önemlidir. Serrapeptazın güvenlik profili üzerine yapılan çalışmalar, enzim kullanımının genellikle güvenli olduğunu, ancak bazı kişilerde (özellikle sindirim sistemi hassasiyeti olanlar veya alerjik yatkınlığı bulunanlar) dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (Bhagat vd., 2013: 209).

Serrapeptazın dozajı ve uygulama yöntemleri, tedavi edilen hastalığa, hastanın yaşına ve sağlık durumuna bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Tipik olarak, serrapeptaz oral yolla alınan tablet veya kapsül formunda uygulanır. Klinik uygulamalarda, genellikle günde bir veya iki kez alınması önerilir, ancak dozaj, hastanın klinik durumuna göre özelleştirilebilir. Çoğu çalışma, enzim tedavisinin 7-10 gün süreyle uygulanmasını önermektedir. Ayrıca, serrapeptazın aç karnına alınması, enzim etkinliğini artırabilir, çünkü bu şekilde midedeki asidik ortam, enzimin daha etkili çalışmasını sağlar. Ancak, bazı hastalar, özellikle mide hassasiyeti olanlar, serrapeptazı yemekle birlikte almayı tercih edebilir. Bu tür durumlar, hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre doktor tarafından yönlendirilmelidir (Jadhav vd., 2020: *e*00544).

Sonuç olarak, serrapeptaz, klinik çalışmalarla etkinliği gösterilen ve genellikle iyi tolere edilen bir enzimdir. Etkinlik ve güvenlik üzerine yapılan meta-analizler, enzim tedavisinin birçok hastalık grubunda faydalı olabileceğini, ancak dozajın ve uygulamanın dikkatli bir şekilde ayarlanması gerektiğini göstermektedir. Yan etkiler genellikle hafif olmakla birlikte, aşırı doz veya aşırı duyarlılığı olan hastalar için dikkatli olunması önemlidir. Bu nedenle, serrapeptaz tedavisinin doğru şekilde yönetilmesi, en iyi tedavi sonuçlarını elde etmek için kritik öneme sahiptir.

Serrapeptazın Mekanizmaları ve Etki Yolları

Serrapeptaz, inflamasyonla ilişkili biyolojik yollar üzerinde etkili bir enzimi ifade eder. İnflamasyon süreci, vücutta çeşitli fizyolojik değişiklikleri tetikler ve bu süreç, çoğu zaman kronik hastalıkların temelini oluşturur. Serrapeptaz, NF-κB (Nükleer Faktör Kappa B) yolunu inhibe ederek bu inflamatuar yanıtları düzenler. NF-κB, inflamasyona bağlı gen ekspresyonunu tetikleyen ve bağışıklık yanıtlarını başlatan önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Serrapeptazın bu yolu inhibe etme mekanizması, özellikle ağrı ve şişlik gibi inflamasyon semptomlarını azaltma kapasitesini artırır. Ayrıca, bu enzim, COX-2 (Siklooksijenaz-2) üzerinde inhibitör etkiler göstererek, prostaglandinlerin üretimini engeller. Prostaglandinler, inflamasyon sürecinde ağrı ve şişlik gibi belirtilerin ortaya çıkmasında anahtar rol oynar. Serrapeptazın COX-2 inhibitörü etkisi, inflamasyonu ve ağrıyı hafifletmeye yardımcı olur, böylece birçok iltihabi hastalığın tedavisinde faydalıdır (Jadhav vd., 2020: *e*00544).

Serrapeptaz, protein yıkımı ve doku onarımı süreçlerini de etkiler. Enzim, proteolitik bir ajan olarak, fazla veya bozulmuş proteinleri hedef alarak vücutta protein yıkımını gerçekleştirir. Bu etki, özellikle yaraların iyileşme süreçlerinde önemlidir, çünkü hasarlı dokulardaki fazla protein birikimini ortadan kaldırarak doku onarımını hızlandırır. Aynı zamanda, serrapeptazın proteolitik aktivitesi, inflamasyonun ve ödemin giderilmesinde de etkilidir (Kumar vd., 2023). Ödem, çoğu zaman hücre dışı sıvıların birikmesiyle ilişkili olup, bu sıvı birikiminin protein içerdiği durumlarda, serrapeptaz bu proteinin çözülmesini sağlar. Bu özellik, vücuttaki sıvı birikiminin ve şişliklerin ortadan kaldırılmasında faydalıdır, özellikle de postoperatif iyileşme sürecinde şişliklerin azaltılmasında etkin bir rol oynar (Bhagat vd., 2013: 209).

Mukus çözme mekanizmaları, serrapeptazın bir diğer önemli etkisidir. Mukus, solunum yollarında birikerek nefes almayı zorlaştırabilir ve çeşitli solunum yolu hastalıklarında komplikasyonlara yol açabilir. Serrapeptaz, mukus ve balgamın parçalanmasını sağlayan proteolitik aktivite gösterir. Enzim, mukus mukopolisakaritlerini ve diğer viskoz bileşenleri hedef alarak, solunum yollarında birikmiş mukusun sıvılaşmasını ve daha kolay atılmasını sağlar. Bu öellik, astım, bronşit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, mukus çözme etkisi sayesinde, solunum yollarındaki tıkanıklıklar giderilir ve hastaların solunum fonksiyonları iyileşir (Al-Khateeb ve Nusair, 2008: 264).

Vasküler etkiler ve kan akışının düzenlenmesi de serrapeptazın önemli biyolojik yollarından biridir. Serrapeptaz, damar duvarındaki inflamasyonla ilişkilendirilen proteinleri parçalayarak damar geçirgenliğini azaltır ve kan akışını düzenler. Enzim, kan damarlarının esnekliğini artırarak damarlar arasındaki kan akışını iyileştirir. Bu etki, özellikle damar tıkanıklığı veya kan pıhtılaşması gibi durumlarla ilişkilendirilen hastalıklarda faydalıdır. Ayrıca, serrapeptazın damarlar üzerindeki etkisi, postoperatif

iyileşme sürecinde şişliklerin ve ödemlerin giderilmesine de yardımcı olur. Vasküler etkilere yönelik bu düzenleme, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde de potansiyel bir kullanım alanı sağlar (Bhagat vd., 2013: 209).

Sonuç olarak, serrapeptazın biyolojik etkileri, inflamasyonun kontrolü, doku onarımı, mukus çözme ve kan akışı düzenlenmesi gibi birçok farklı mekanizma aracılığıyla vücutta geniş kapsamlı faydalar sağlar. Enzim, bu etkileri sayesinde çeşitli klinik durumlarda kullanılabilir ve hastaların iyileşme süreçlerini hızlandırabilir (Jadhav vd., 2020: *e*00544). Serrapeptazın mekanizmaları, onun çok yönlü bir terapötik ajan olarak değerini artırmakta ve klinik uygulamalarda yaygın bir tedavi seçeneği haline gelmesini sağlamaktadır.

Serrapeptazın Farmasötik Formülasyonları ve Endüstriyel Kullanım

Serrapeptaz, farmasötik endüstride genellikle çeşitli formülasyonlar halinde kullanılır. Bu formülasyonlar, enzimin etkinliğini artırmak ve hasta uyumunu sağlamak amacıyla dikkatlice seçilen dozaj şekillerine dayanır. En yaygın kullanılan formülasyonlar tablet, kapsül ve sıvı formda bulunur. Tablet ve kapsüller, serrapeptazın daha stabil bir şekilde saklanmasını ve daha uzun süre etkin kalmasını sağlar (Kumar vd., 2023). Bu formülasyonlar, genellikle oral yolla alınır ve vücutta enzim etkinliğini artıracak şekilde tasarlanır. Ayrıca, enterik kaplama gibi özelliklerle, enzim mideden geçtikten sonra ince bağırsağa ulaşmadan aktif kalmasını sağlamak amacıyla formülasyonlar yapılır. Sıvı formülasyonlar ise genellikle hızlı etkili tedavi sağlamak isteyen hastalar için tercih edilir. Bu formlar, enzimin hızla çözünmesi ve vücutta hızlı bir şekilde etkin hale gelmesi için tasarlanır. Serrapeptazın biyolojik etkinliğini arttıran bu formülasyonlar, enzimin vücutta daha iyi dağılımını ve etkili olmasını sağlar (Ethiraj ve Gopinath, 2017: 333).

Farmasötik sektörde serrapeptaz, özellikle anti-inflamatuar ve mukolitik özellikleri nedeniyle geniş bir kullanım alanına sahiptir. Enzim, solunum yolu hastalıkları, iltihabi hastalıklar ve postoperatif şişliklerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Kumar vd., 2023). Aynı zamanda yaraların iyileşme süreçlerini hızlandırma ve ödemleri azaltma kapasitesi ile de popülerdir. Serrapeptaz, bu hastalıkların tedavisinde yardımcı tedavi olarak kullanılır ve genellikle diğer ilaçlarla kombine edilerek daha etkili sonuçlar elde edilir. Ayrıca, enzim, bazı kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde, damar sağlığını iyileştirme ve kan akışını düzenleme amacıyla araştırılmaktadır. Farmasötik sektörde, serrapeptazın üretimi için kullanılan biyoteknolojik yöntemlerle, enzimin yüksek saflıkta ve verimli bir şekilde üretilmesi sağlanmaktadır (Hosseini vd, 2024: 180).

Serrapeptazın biyoyararlanımı ve farmakokinetik özellikleri, farmasötik formülasyonların etkinliğini belirleyen önemli faktörlerdir. Enzim, oral alım sonrası hızla emilir, ancak midedeki asidik ortamda

aktifliği azalabilir. Bu nedenle, serrapeptazın biyoyararlanımını artırmak için enterik kaplama gibi koruyucu teknolojiler kullanılabilir. Bu kaplama, enzimin mide asidinden korunmasını ve bağırsağa ulaştığında etkin olmasını sağlar. Serrapeptazın etkinliği, emilim oranı ve biyoyararlanımını artıran faktörler arasında enzimle ilgili yapılan formülasyon optimizasyonları büyük bir rol oynar (Kumar vd., 2023). Ayrıca, serrapeptazın yarılanma ömrü, farmakokinetik özelliklerin anlaşılmasında önemli bir parametre olup, bu değer, enzim tedavisinin ne kadar süreyle etkili olacağına dair bilgi sağlar. Enzim, genellikle vücutta hızla dağılır ve etkisini hızlı bir şekilde gösterir, ancak yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında etkisi uzun süre devam edebilir. Serrapeptazın farmakokinetik özelliklerinin anlaşılması, tedavi sürecinin optimize edilmesinde ve hastaların tedaviye uyumunun artırılmasında kritik öneme sahiptir (Bhagat vd., 2013: 209).

Sonuç olarak, serrapeptazın farmasötik formülasyonları, hastaların tedavi ihtiyaçlarını karşılamak için geliştirilmiş ve biyoyararlanımını artıracak şekilde optimize edilmiştir (Kumar vd., 2023). Endüstriyel kullanım alanları, enzimin tıbbi tedaviye olan katkılarını daha da genişletmekte ve farmasötik sektörün bu enzimi daha etkili şekilde kullanabilmesini sağlamaktadır. Farmakokinetik ve biyoyararlanım özelliklerinin anlaşılması, klinik uygulamalarda optimal dozajın belirlenmesine ve tedavi sürecinin verimli bir şekilde yönetilmesine yardımcı olur.

Serrapeptazın Potansiyel Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Serrapeptaz, genellikle iyi tolere edilen bir enzim olmasına rağmen, bazı kişilerde yan etkiler ve advers reaksiyonlar görülebilir. Serrapeptazın potansiyel yan etkileri genellikle hafif düzeydedir ve tedavi sürecinin başlangıcında görülebilir. En yaygın yan etkiler arasında mide bulantısı, hazımsızlık, karın ağrısı ve ishal yer almaktadır. Bu etkiler, genellikle enzimin dozu ve hastanın vücut yapısına bağlı olarak değişebilir. Ayrıca, serrapeptaz, nadiren alerjik reaksiyonlara yol açabilir; deri döküntüleri, kaşıntı, anafilaksi gibi reaksiyonlar, daha ciddi ve nadir görülen advers etkiler arasında yer alır. Bununla birlikte, bu tür reaksiyonlar son derece nadirdir ve çoğu hastada serrapeptaz tedavisi tolere edilebilir (Gupte ve Luthra, 2017: 203).

Serrapeptazın ilaç etkileşimleri, özellikle kan sulandırıcı ilaçlarla ve anti-inflamatuar ilaçlarla ilgili bazı endişeleri beraberinde getirebilir. Serrapeptazın, kan akışını iyileştirme ve inflamasyonu azaltma özellikleri nedeniyle, kan sulandırıcı ilaçların etkisini artırabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, warfarin ve aspirin gibi antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanıldığında, kanama riskinin artabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, anti-inflamatuar ilaçlarla birlikte kullanımda, bazı hastalar daha fazla mide tahrişi yaşayabilir. Diğer ilaçlar veya bitkisel takviyelerle etkileşim potansiyeli göz önünde bulundurularak, serrapeptaz tedavisine başlanmadan önce doktorla

yapılan bir değerlendirme önemlidir. Bu ilaç etkileşimleri, serrapeptazın etkinliğini ve güvenliğini etkileyebilir, bu nedenle hasta, doktoruna tüm kullandığı ilaçları bildirerek tedavi sürecine başlamalıdır (Bhagat vd., 2013: 209).

Serrapeptazın kontrendikasyonları, bazı özel hastalık gruplarında dikkatlice değerlendirilmelidir. Özellikle kanama bozuklukları, kan sulandırıcı ilaç kullanımı ve aktif kanama durumunda olan hastalar için serrapeptaz kullanımı önerilmez (Stamati vd., 2024: 102523). Bunun nedeni, serrapeptazın kan sulandırıcı etkileri ve damar sağlığı üzerinde potansiyel etkileri olabilir. Ayrıca, mide ve bağırsak rahatsızlıkları, özellikle peptik ülser hastalığı bulunan bireylerde serrapeptaz tedavisi, ek irritasyona neden olabilir. Bunun yanı sıra, immunosüpresif tedavi gören veya bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda serrapeptaz kullanımı, enfeksiyon riskini artırabilir. Hamilelik ve emzirme dönemi gibi özel durumlarda da, serrapeptazın güvenliği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır, bu nedenle bu dönemlerde kullanımı genellikle önerilmez. Özellikle hamilelikte, enzimin fetüs üzerindeki potansiyel etkileri konusunda dikkatli olunmalı ve yalnızca doktor tavsiyesiyle kullanılmalıdır (Al-Khateeb ve Nusair, 2008: 264). Serrapeptazın etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için daha fazla klinik çalışma ve araştırma yapılması gereklidir. Her ne kadar genellikle iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olsa da, yan etkiler ve kontrendikasyonlar göz önünde bulundurulmalı, tedavi süreci titizlikle izlenmelidir. Hastaların, olası yan etkiler ve etkileşimler hakkında doktorlarına bilgi vermeleri ve tedaviye başlamadan önce uygun bir değerlendirme yapılması önemlidir.

Gelecek Perspektifleri ve Araştırma Alanları

Serrapeptaz, son yıllarda terapötik uygulamalarda önemli bir yer edinmiş olsa da, potansiyelinin tam olarak keşfedilmesi için daha fazla araştırma ve geliştirme gereklidir. Yenilikçi terapötik uygulamalar açısından serrapeptazın kullanımı, mevcut klinik kullanımlarının ötesinde genişleyebilir. Özellikle anti-inflamatuar ve mukolitik etkilerinin yanı sıra, enzim terapisi gelecekte kanser tedavisi, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik hastalıkların yönetimi gibi alanlarda da kullanılabilir. Örneğin, serrapeptazın anti-tümör etkileri üzerine yapılan bazı preklinik çalışmalar, bu enzimin kanser tedavisinde potansiyel bir yardımcı ajan olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, damar tıkanıklıkları ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde de serrapeptazın kullanımı araştırılmaktadır. Ayrıca, sinir hasarı ve nörodejeneratif hastalıklar, serrapeptazın yeni araştırma alanlarından biri olabilir. Bununla birlikte, bu potansiyel alanlarda yapılacak klinik araştırmalar, enzimin bu hastalıklar üzerindeki etkilerini doğrulamak için büyük önem taşır.

Yeni klinik araştırmalar, serrapeptazın etkinliğini ve güvenliğini daha geniş hasta gruplarında değerlendirmek için gereklidir. Şu anda mevcut

veriler, genellikle küçük ölçekli çalışmalar ve klinik gözlemlerle sınırlıdır, bu nedenle daha kapsamlı ve uzun süreli randomize kontrollü klinik denemeler yapılmalıdır. Ayrıca, serrapeptazın diğer tedavi seçenekleriyle olan etkileşimleri, özellikle kombinasyon tedavileri açısından daha derinlemesine araştırılmalıdır. Yeni klinik çalışmalar, enzimin farklı dozajlarını, tedavi sürelerini ve çeşitli hastalık gruplarında etkinliğini incelemelidir. Bunun yanı sıra, serrapeptazın yan etki profili ve uzun vadeli güvenliği üzerine yapılacak araştırmalar, bu terapötik ajanı daha geniş bir hasta popülasyonunda güvenle kullanabilmek için önemli bilgiler sağlayacaktır.

Serrapeptazın gelecekteki farmakolojik gelişmeleri, enzimin biyoteknolojik üretim süreçlerinin ilerlemesiyle yakından ilişkilidir. Yüksek saflıkta ve verimli üretim tekniklerinin geliştirilmesi, serrapeptazın farmasötik ürünlerde daha yaygın ve erişilebilir olmasını sağlayabilir. Ayrıca, biyoyararlanımını artırmak ve farmakokinetik özelliklerini optimize etmek amacıyla yeni formülasyonlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Örneğin, nanoformülasyonlar veya mikrokapsülleme teknolojileri gibi yenilikçi yöntemler, enzimin etkinliğini ve stabilitesini artırabilir. Gelecekte, serrapeptazın daha spesifik hedeflere yönlendirilmesi, örneğin hücre içi proteinleri veya inflamasyonla ilişkili molekülleri hedef alacak şekilde tasarlanması, terapötik potansiyelini önemli ölçüde artırabilir. Ayrıca, enzimin uygulama alanlarının genişletilmesi, onun farmasötik endüstrideki yerini daha da güçlendirebilir.

Sonuç olarak, serrapeptazın geleceği oldukça umut vericidir. Hem terapötik uygulamalar hem de biyoteknolojik üretim alanındaki yenilikler, enzimin potansiyelini en üst düzeye çıkarmak için büyük fırsatlar sunmaktadır. Ancak bu potansiyelin gerçek anlamda ortaya çıkabilmesi için, klinik araştırmaların sayısının artırılması ve yeni farmakolojik geliştirmelerin yapılması gereklidir.

SONUÇ

Serrapeptaz, son yıllarda çeşitli terapötik alanlarda potansiyel faydaları ile dikkat çeken bir enzimdir. Anti-inflamatuar, mukolitik, analjezik ve doku iyileştirici özellikleri, onu özellikle sinüzit, romatizma, bronşit gibi hastalıkların tedavisinde önemli bir yardımcı ajan yapmaktadır. Ayrıca, postoperatif şişliklerin azaltılması, yara iyileşmesinin hızlandırılması ve ağrı yönetimi gibi klinik uygulamalarda da etkili olduğu gösterilmiştir. Serrapeptaz, ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve kanser gibi daha geniş terapötik alanlarda da araştırılmaktadır (Jadhav vd., 2020: *e*00544). Bununla birlikte, bu potansiyel faydalara rağmen,

serrapeptazın etkinliği ve güvenliği üzerine yapılması gereken daha fazla araştırma bulunmaktadır.

Serrapeptazın terapötik kullanımının sınırlamaları, bazı hastalarda yan etkiler ve ilaç etkileşimleri olasılığıyla sınırlıdır (Kumar vd., 2023). A review on pharmaceutical, pharmacological and chemical aspects of serratiopeptidase as anti-inflammatory agent. Materials Today: Proceedings.. Özellikle kanama bozukluğu olan hastalarda, kan sulandırıcı ilaçlarla birlikte kullanımı dikkatle izlenmelidir. Ayrıca, serrapeptazın bazı hastalar tarafından iyi tolere edilmediği, mide bulantısı ve hazımsızlık gibi gastrointestinal yan etkilere yol açabileceği de bildirilmiştir. Bu nedenle, serrapeptaz tedavisinin başlamadan önce uygun hastalar için seçilmesi ve tedavi sürecinin yakından izlenmesi önemlidir. Yan etkilerin minimize edilmesi için, dozajın ve tedavi süresinin hastanın bireysel durumu ve yanıtına göre ayarlanması gerekmektedir. Ayrıca, serrapeptazın hamilelik ve emzirme dönemindeki güvenliği hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Klinik kullanımlarına bakıldığında, serrapeptazın etkili olduğu ve çeşitli hastalık gruplarında tedaviye katkı sağladığı ortaya çıkmıştır (Jadhav vd., 2020: *e*00544). Ancak, genellikle daha küçük ölçekli çalışmalar ve gözlemsel verilerle sınırlı olan mevcut klinik bulgular, daha büyük ve uzun süreli randomize kontrollü çalışmalarla pekiştirilmelidir. Klinik etkinliği ve güvenliği hakkında yapılacak bu tür araştırmalar, serrapeptazın daha geniş hasta popülasyonları ve farklı tedavi kombinasyonlarında daha yaygın ve güvenli bir şekilde kullanılmasını sağlayabilir.

Gelecekteki araştırma yönelimleri, serrapeptazın biyokimyasal mekanizmalarını daha derinlemesine anlamayı ve farmakolojik profilini daha da iyileştirmeyi hedeflemelidir. Özellikle, serrapeptazın doku spesifik etkileri, bağışıklık sistemi üzerindeki rolü ve kanser tedavisindeki potansiyeli gibi konular, gelecekteki araştırmaların odak noktası olabilir. Ayrıca, serrapeptazın biyoyararlanımını artıracak yeni farmasötik formülasyonlar ve üretim tekniklerinin geliştirilmesi, enzimin klinik etkinliğini daha da iyileştirebilir. Serrapeptazın daha hedeflenmiş tedavi yöntemlerine entegrasyonu, onun terapötik gücünü büyük ölçüde artırabilir.

Sonuç olarak, serrapeptaz, terapötik kullanım potansiyeli yüksek bir enzim olmakla birlikte, bu potansiyelin tam anlamıyla ortaya çıkabilmesi için daha fazla klinik ve biyoteknolojik araştırma yapılması gerekmektedir. Gelecekte, serrapeptazın etkinliği ve güvenliği üzerine yapılacak çalışmalar, onun farmasötik alandaki yerini daha da pekiştirecek ve daha geniş bir hasta popülasyonunda kullanımını mümkün kılacaktır.

REFERANSLAR

Al-Khateeb, T. H., & Nusair, Y. (2008). Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase on swelling, pain and trismus after surgical extraction of mandibular third molars. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, *37*(3), 264-268.

Bhagat, S., Agarwal, M., & Roy, V. (2013). Serratiopeptidase: a systematic review of the existing evidence. *International Journal of Surgery*, *11*(3), 209-217.

Esch, P. M., Gerngross, H., & Fabian, A. (1989). Reduction of postoperative swelling. Objective measurement of swelling of the upper ankle joint in treatment with serrapeptase--a prospective study. *Fortschritte der Medizin*, *107*(4), 67-8.

Ethiraj, S., & Gopinath, S. (2017). Production, purification, characterization, immobilization, and application of Serrapeptase: a review. *Frontiers in biology*, *12*, 333-348.

Fadl, N. N., Ahmed, H. H., Booles, H. F., & Sayed, A. H. (2013). Serrapeptase and nattokinase intervention for relieving Alzheimer's disease pathophysiology in rat model. *Human & experimental toxicology*, *32*(7), 721-735.

Gupte, V., & Luthra, U. (2017). Analytical techniques for serratiopeptidase: A review. *Journal of pharmaceutical analysis*, *7*(4), 203-207.

Hosseini, S. B., Azizi, M., Nojoumi, S. A., & Valizadeh, V. (2024). An up-to-date review of biomedical applications of serratiopeptidase and its biobetter derivatives as a multi-potential metalloprotease. *Archives of Microbiology*, *206*(4), 180.

Jadhav, S. B., Shah, N., Rathi, A., Rathi, V., & Rathi, A. (2020). Serratiopeptidase: Insights into the therapeutic applications. *Biotechnology Reports*, *28*, e00544.

Kumar, D., Verma, D., & Abbot, V. (2023). A review on pharmaceutical, pharmacological and chemical aspects of serratiopeptidase as anti-inflammatory agent. *Materials Today: Proceedings*.

Rawat, M., Daharwal, S. J., & Singh, D. (2008). An overview of miracle enzyme-serratiopeptidase. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, *1*(3), 124-131.

Stamati, A., Lyrtzis, C., Anastasopoulos, N., & Paraskevas, G. (2024). Efficacy and safety of serrapeptase on ankle sprain cases: A single center prospective comparative study. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, *56*, 102523.

Venkataprasad, R., Gopinath, S., & Selvarajan, E. (2021). Cloning, expression, purification and amyloid degradation study of recombinant serrapeptase from Serratia marcescens.

Bromelain: Kimyasal Özellikleri, Sağlık Üzerindeki Etkileri ve Medikal, Kozmetik ile Diyet Takviyelerindeki Uygulamalar

Başak GÖKÇE[1]
Begüm GÜL[2]

1- Doç. Dr.; Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. basakgokce@sdu.edu.tr ORCID No: 0000-0001-8548-9703
2- Ecz.; Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi. begumgul99@hotmail.com ORCID No: 0000-0003-2755-1905

ÖZET

Bromelain, ananas bitkisinin meyvesi ve sapından elde edilen proteolitik bir enzim kompleksidir. Bu derleme, bromelainin kimyasal yapısı, biyolojik aktiviteleri ve sağlık üzerindeki faydalarını incelemektedir. Bromelain, sindirim, anti-inflamatuar etkiler, bağışıklık sistemi desteği ve antioksidan özellikleri ile öne çıkmaktadır. Ayrıca, artrit, yara iyileşmesi gibi tedavi süreçlerinde ve cilt sağlığının iyileştirilmesinde de kullanılmaktadır. Kozmetik ve dermokozmetik alanlarda yaşlanma karşıtı ürünlerde yer almakta, diyet takviyelerinde ise sağlık destekleyici etkiler sunmaktadır. Bromelainin biyoteknolojik kullanımları ve üretim teknikleri de önemli gelişmeler göstermektedir. Bu kitap bölümü, bromelainin farklı alanlardaki potansiyel kullanım alanlarını ve sağlık üzerindeki etkilerini özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler – Bromelain, Proteolitik Enzim, Anti-Inflamatuar, Sağlık Faydaları, Biyoteknolojik Uygulamalar.

GİRİŞ

Bromelain, ananas (Ananas comosus) bitkisinin kök ve meyvelerinden izole edilen, proteolitik (protein parçalayıcı) özellikleriyle tanınan çok yönlü bir enzim kompleksidir. İlk olarak 19. yüzyılda keşfedilen bu enzim, biyoteknoloji ve tıp alanındaki önemi sayesinde 20. yüzyılın ortalarından itibaren yoğun bir araştırma konusu olmuştur. Bromelain, proteinlerin peptid bağlarını hidrolize ederek küçük peptitler ve serbest amino asitlere ayrılmasını sağlar. Bu biyokimyasal özellik, hem biyolojik sistemlerdeki metabolik süreçlerde hem de endüstriyel uygulamalarda geniş bir kullanım alanı sunmaktadır (Rathnavelu vd., 2016: 283).

Bromelain, sistein proteaz ailesine ait bir enzim olarak, optimal aktivitesini pH 5.5-8.0 arasında göstermektedir. Enzimatik aktivitesini sağlayan temel yapısal bileşenler arasında sistein ve histidin gibi amino asitler yer alır. Bu enzim sadece protein hidrolizine aracılık etmekle kalmaz, aynı zamanda anti-enflamatuvar, antitrombotik, immünmodülatör ve fibrinolitik özellikleriyle de öne çıkar. Bu özellikleri sayesinde medikal alanda enflamasyonun azaltılması, yara iyileşmesi, sinüzit tedavisi, ameliyat sonrası ödemlerin giderilmesi ve bazı kronik hastalıkların yönetiminde destekleyici olarak kullanılmaktadır. Ayrıca gıda endüstrisinde et yumuşatma, protein hidrolizatlarının üretimi ve işlenmiş gıda ürünlerinin kalitesinin artırılması gibi önemli işlevlere sahiptir.

Bromelainin biyolojik aktiviteleri, düşük toksisite profili ve doğal kaynaklı oluşu, onu biyoteknoloji, ilaç ve kozmetik endüstrilerinde cazip bir bileşen haline getirmektedir. Geleneksel tıpta inflamatuvar hastalıkların tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bromelain, günümüzde klinik

araştırmalarda çok daha geniş bir perspektifte ele alınmaktadır. Bu kitap bölümü, bromelainin biyokimyasal özelliklerini, üretim yöntemlerini, karakterizasyonunu ve biyolojik sistemlerdeki etkilerini detaylı bir şekilde ele almayı hedeflemektedir. Bunun yanı sıra, bu enzim kompleksinin medikal ve endüstriyel potansiyellerini değerlendirmek için literatürdeki güncel çalışmalara da değinilecektir (Bhattacharyya, 2008).

Bromelianın Kimyası ve Biyokimyası

Bromelain, Ananas comosus bitkisinin meyvesi ve saplarından elde edilen doğal bir proteolitik enzim kompleksidir. Kimyasal ve biyokimyasal açıdan oldukça zengin olan bromelain, esas olarak serin proteazlardan oluşur ve bu proteazlar, proteinlerin polipeptid zincirlerini hidrojen bağlarını keserek parçalar. Bromelainin biyolojik aktiviteleri, onun özellikle sindirim sistemi, iltihaplanma, kan pıhtılaşma, yara iyileşmesi ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkileriyle tanınır. Bu enzim, geniş bir pH aralığında aktif kalabilmesi ve çeşitli proteinleri etkili bir şekilde hidrolize etmesi nedeniyle farmasötik ve biyoteknolojik alanda büyük bir potansiyele sahiptir.

Bromelainin kimyasal yapısı, bir dizi proteolitik enzimi içerir, ancak bunların en dikkat çekenleri serin proteazlardır. Serin proteazlar, aktif bölgelerinde bir serin amino asidini kullanarak peptit bağlarını kesme işlevini yerine getirirler. Bromelainin proteazları, özellikle fibrin, kollajen ve diğer bağ dokusu proteinleri üzerinde etkili olarak, bu dokuların parçalanmasına ve daha küçük bileşenlere ayrılmasına yol açar. Bu nedenle, bromelain, bağ dokusunun hasar görmesi veya şişmesi durumunda iyileşmeyi hızlandırma potansiyeline sahip bir enzimi temsil eder. Ayrıca, bazı bromelain enzimleri glikozidazlar ve esterazlar gibi ek enzim aktivitelerine sahip olabilir, bu da onun biyokimyasal işlevlerinin daha da çeşitlenmesine olanak tanır (Maurer, 2001:1234).

Bromelainin biyolojik aktiviteleri, yalnızca protein hidrolizi ile sınırlı değildir. Antioksidan özellikleri, özellikle serbest radikal nötralizasyonu yoluyla hücreleri oksidatif strese karşı koruma yeteneği ile dikkat çeker. Bu özellik, bromelainin yaşlanma karşıtı etkilerinin yanı sıra kanser, kalp hastalıkları ve diğer kronik hastalıklarla mücadelede potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanılmasını destekler. Oksidatif stres, serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) vücutta birikmesiyle ortaya çıkar ve hücresel hasara yol açar. Bromelainin antioksidan etkinliği, bu tür hasarın engellenmesinde ve hücresel sağlığın korunmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca, yapılan araştırmalar bromelainin, reaktif oksijen türleriyle mücadelede etkin bir bileşik olduğunu göstermektedir (Rathnavelu vd., 2016: 283).

Bromelain, aynı zamanda antiinflamatuar özelliklere sahip olmasıyla da tanınır. Enzim, iltihaplanma sürecini modüle edebilir, ödemi azaltabilir ve bağışıklık sisteminin çeşitli bileşenleriyle etkileşimde bulunarak iltihapla mücadele eder. Özellikle artrit, spor yaralanmaları, burkulmalar ve sinüs problemleri gibi durumların tedavisinde bromelainin etkili olduğu

gösterilmiştir. Enzim, enflamasyonun meydana geldiği bölgelerde proteolitik etkinlik göstererek, hasar görmüş hücrelerin yenilenmesini teşvik edebilir ve iltihaplı bölgedeki ödemi azaltabilir. Bunun yanı sıra, bromelainin, inflamasyon sırasında salınan bazı pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu, bromelainin doğal bir antiinflamatuar ajan olarak kullanımını daha da güçlendiren bir özelliktir.

Bromelainin bir diğer önemli biyokimyasal etkisi ise kan pıhtılaşmasını engellemeye yönelik potansiyelidir. Fibrin, pıhtılaşma süreçlerinde önemli bir rol oynayan bir proteindir ve bromelain, fibrini hidrolize ederek pıhtılaşma sürecini engellemeye yardımcı olabilir. Bu özellik, özellikle tromboz gibi kan pıhtılaşma bozukluklarında önemli olabilir. Bromelainin fibrinolitik etkileri, kan dolaşımını iyileştirmek ve damar sağlığını desteklemek için kullanılabilir. Bunun yanı sıra, bromelainin kan sulandırıcı etkileri, pıhtılaşma riski olan hastalarda kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkiler yaratabilir (Hikisz ve Bernasinska, 2021: 4313).

Bromelainin biyokimyasal işlevleri, bağışıklık sistemi üzerinde de belirgin bir etkiye sahiptir. Çalışmalar, bromelainin bağışıklık hücrelerinin aktivitesini artırabildiğini ve bağışıklık sisteminin genel verimliliğini iyileştirebildiğini göstermektedir. Özellikle makrofajlar ve diğer fagositik hücreler, bromelain ile aktive olabilmektedir. Bunun sonucu olarak, vücudun enfeksiyonlara ve yabancı maddelere karşı yanıtı güçlenir. Bromelain, bağışıklık sistemi üzerinde doğrudan etkilerinin yanı sıra, inflamasyonun düzenlenmesi yoluyla da dolaylı etkiler yaratabilir (Varilla vd., 2021: 2249).

Bromelainin kimyasal yapısındaki ve biyokimyasal işlevlerindeki bu çeşitlilik, onun birçok farklı tedavi alanında kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Gıda endüstrisinde sindirimi kolaylaştırıcı özellikleriyle kullanılırken, farmasötik ve kozmetik endüstrilerinde de iltihap önleyici, yaşlanma karşıtı ve yara iyileştirici özelliklerinden faydalanılmaktadır. Ayrıca, bromelainin vücutta sistemik etkiler yaratabilmesi, onu kanser tedavisi, kalp hastalıkları, iltihabi hastalıklar ve sindirim bozuklukları gibi pek çok sağlık sorununda potansiyel bir tedavi aracı haline getirmektedir.

Bromelainin kimyasal ve biyokimyasal özellikleri, onun sağlık üzerindeki etkilerinin genişliğini ve çok yönlülüğünü açıkça göstermektedir. Proteinleri parçalama yeteneği, bağ dokusunun iyileşmesini teşvik etmesi, antioksidan ve antiinflamatuar etkileri, kan pıhtılaşma süreçlerini düzenlemesi ve bağışıklık sistemini güçlendirmesi, onu doğal bir tedavi ajanı olarak öne çıkaran temel faktörlerdir. Bu çok yönlü biyolojik aktiviteleri, bromelainin tıbbi uygulamalarında çok çeşitli potansiyel faydalar sağlamakta ve onu biyoteknoloji, farmasötik, kozmetik ve gıda endüstrilerinde yaygın bir bileşik haline getirmektedir (Rathnavelu vd., 2016: 283).

Bromelainin Üretim ve Saflaştırma Teknikleri

Bromelain, Ananas comosus bitkisinin meyvesi ve saplarından elde edilen doğal bir proteolitik enzim kompleksidir. Endüstriyel üretimi, genellikle ananasın atık ürünlerinden ya da meyvenin belirli kısımlarından yapılmaktadır. Bromelainin üretim ve saflaştırma teknikleri, onun biyolojik aktivitelerinin korunması ve etkinliğinin artırılması amacıyla sürekli olarak geliştirilmektedir. Bu enzim, özellikle gıda, kozmetik, farmasötik ve biyoteknolojik alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır, bu da onun saflaştırılmasını ve üretim süreçlerini daha verimli hale getirmeyi gerektiren bir durumdur (Arshad vd., 2014: 7283)

Bromelainin üretim süreci, genellikle ananas meyvesinin ve saplarının uygun koşullar altında işlenmesiyle başlar. Ananasın etli kısmı, bromelainin en yüksek oranda bulunduğu bölgedir ve bu kısımlar mekanik yöntemlerle toplanır. Bunun yanı sıra, ananasın sapları da bromelainin önemli bir kaynağıdır ve bu bölgeyi işlemek, daha yoğun enzim aktivitesi sağlamak için tercih edilir. Üretim süreci, genellikle bu meyve ve sapların toplanmasının ardından enzimatik hidroliz, ekstraksiyon ve saflaştırma aşamalarını içerir.

Bromelainin üretiminde ilk adım, meyve ve saplardan bromelainin serbest bırakılmasını sağlayan ekstraksiyon işlemidir. Bu işlem için çeşitli çözücüler kullanılarak bromelain hücre duvarından ayrılır. Alkol, asidik çözücüler veya tuz çözeltileri gibi çözücüler, bromelainin çözünür hale gelmesine yardımcı olur. Ekstraksiyon işlemi sırasında, pH değeri, sıcaklık ve süre gibi faktörler, enzim aktivitesinin korunmasında önemli rol oynar. Bu aşamada, enzimlerin kimyasal yapılarını bozmadan, çözünür hale gelmesi sağlanmaya çalışılır (Varilla vd., 2021: 2249).

Ekstraksiyon işlemi sonrasında, bromelainin saflaştırılması için farklı teknikler kullanılır. Bunlar arasında filtrasyon, santrifüjleme, ultrafiltrasyon ve kromatografi gibi yöntemler yer alır. Filtrasyon, çözünmüş bromelainin çökeltilerden ayrılmasına yardımcı olurken, santrifüjleme, çözünmüş bromelainin yoğunluk farklarıyla ayrılmasına olanak tanır. Ultrafiltrasyon, özellikle büyük molekül ağırlıklı proteinlerin daha küçük moleküllerden ayrılmasında kullanılırken, kromatografi teknikleri (örneğin, iyon değişim kromatografisi ve jel filtrasyon kromatografisi) enzimlerin daha yüksek saflıkta elde edilmesine yardımcı olur. Kromatografi teknikleri, bromelainin çeşitli izoenzim formalarının ayrılması için de etkili bir yöntemdir (de Lencastre Novaes vd, 2016:5).

Saflaştırma işlemi sırasında, bromelainin biyolojik aktivitesinin korunması son derece önemlidir. Bunun için, enzim aktivitesini kaybetmeden işlem yapılan tüm süreçler düşük sıcaklık ve uygun pH koşullarında gerçekleştirilmelidir. Ayrıca, saflaştırma sırasında kullanılan çözücüler ve kimyasalların enzim ile etkileşime girip aktivitesini bozmayacak şekilde seçilmesi gerekmektedir.

Son olarak, bromelainin saflaştırılması ve aktivitesinin korunmasının ardından, ticari ürünler için paketleme ve depolama aşamalarına geçilir. Saflaştırılan bromelain, çeşitli formülasyonlarda sunulabilir; örneğin, tablet, kapsül, toz, krem veya sıvı formda bulunabilir. Bu ürünler, farmasötik ve gıda endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmakta olup, özellikle sindirim sağlığı, antiinflamatuvar tedavi ve yara iyileşmesi gibi uygulamalarda kullanılmaktadır. Ayrıca, kozmetik ve dermatolojik ürünlerde de kullanımı yaygındır, çünkü cilt bakım ürünlerinde ölü deri hücrelerini temizleme ve cilt yenilenmesini teşvik etme özelliği vardır.

Bromelainin üretim süreci ve saflaştırma teknikleri, enzim kompleksinin biyolojik aktivitelerinin korunması ve etkinliğinin artırılması açısından kritik öneme sahiptir. Gelişen biyoteknoloji ile birlikte, bu süreçler sürekli olarak daha verimli hale getirilmekte ve bromelainin endüstriyel ölçekte daha etkin bir şekilde üretilmesi sağlanmaktadır. Bu süreçlerin iyileştirilmesi, hem daha düşük maliyetlerle yüksek kaliteli bromelain üretimi sağlamakta hem de doğal ve biyolojik olarak etkin bir tedavi seçeneği sunmaktadır (Tochi vd., 2008: 513).

Bromelainin Medikal Kullanım Alanları

Bromelain, *Ananas comosus* (şekerli ananas) bitkisinin meyvesi ve saplarından elde edilen doğal bir proteolitik enzim kompleksidir. Genellikle sindirim problemleri ve inflamasyon tedavisinde kullanılan bromelain, son yıllarda medikal araştırmaların ve klinik uygulamaların odağında yer almıştır. Bu enzimin, enflamasyon, yara iyileşmesi, kanser tedavisi, kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar gibi birçok sağlık sorununda etkili olabileceği bildirilmiştir. Bromelainin bu potansiyel faydaları, onun çok çeşitli biyolojik aktivitelerinin bir sonucudur ve bu da onu doğal bir tedavi seçeneği olarak öne çıkarmaktadır (Muhammad ve Ahmad, 2017: 121).

Enflamatuvar Hastalıklar ve Ağrı Yönetimi

Bromelainin enflamasyonu azaltıcı özellikleri, onu özellikle enflamatuvar hastalıkların tedavisinde faydalı bir ajan yapmaktadır. Özellikle romatoid artrit ve osteoartrit gibi eklem hastalıklarında bromelain kullanımı, ağrıyı azaltma, eklem hareketliliğini artırma ve inflamasyonu kontrol etme gibi etkiler gösterdiği için yaygın olarak araştırılmaktadır. Bromelain, inflamasyonla ilişkili prostaglandinler ve sitokinlerin üretimini baskıladığı, buna ek olarak inflamasyonun sonucu olarak ortaya çıkan ödemi azalttığı bulunmuştur. Bununla birlikte, bromelainin, geleneksel nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla (NSAID) benzer şekilde ağrı ve şişliği azaltmasına rağmen, bu ilaçlara göre daha az yan etkisi olduğu düşünülmektedir (Varilla vd., 2021: 2249).

Yapılan bir klinik çalışma, bromelainin osteoartritli hastalarda eklem ağrılarını ve sertliğini azaltma konusunda etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, romatoid artrit tedavisinde de bromelainin, iltihaplanmış eklemlerde

ağrı ve şişliği azalttığı ve genel olarak tedaviye destek sağlayabileceği bildirilmiştir. Bu tür hastalıkların tedavisinde bromelainin rolü, immün sistemin düzenlenmesinde ve inflamatuvar yanıtların kontrol altına alınmasında önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır (Rathnavelu vd., 2016: 283).

Postoperatif İyileşme ve Yara İyileşmesi

Bromelainin en önemli tıbbi kullanımlarından biri de cerrahi müdahaleler sonrasında iyileşme sürecine yardımcı olma potansiyelidir. Bromelain, fibrinolitik etkisi sayesinde, cerrahi yaralarda kanın ve ödemin daha hızlı bir şekilde uzaklaştırılmasına yardımcı olabilir. Yara bölgesindeki inflamasyonu azaltarak iyileşme sürecini hızlandırmak, en önemli avantajlarından biridir. Özellikle diş cerrahisi, ortopedi, plastik cerrahi gibi çeşitli cerrahi prosedürler sonrası bromelain kullanımı, iyileşme sürecini hızlandırmış ve hastaların rahatlıkla iyileşmesini desteklemiştir (Tochi vd., 2008: 513).

Yapılan bir çalışmada, bromelainin diş çekimi sonrası şişlik, ağrı ve iyileşme süresini azaltmada etkili olduğu bulunmuştur. Yara iyileşme süreçlerini hızlandırıcı etkisi, bromelainin aynı zamanda doku onarımını hızlandırdığı ve yeni doku oluşumunu teşvik ettiği mekanizmalarla açıklanmaktadır. Bu nedenle bromelain, cerrahi müdahaleler sonrasında komplikasyonların azaltılması ve iyileşme sürecinin desteklenmesi için faydalı bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

Sindirim Sistemi Üzerindeki Etkileri

Bromelain, sindirim sorunlarına karşı etkili bir doğal tedavi seçeneği olarak bilinir. Sindirim sistemi üzerinde proteolitik etkisi sayesinde, proteinlerin daha verimli bir şekilde parçalanmasına yardımcı olur ve sindirim sistemini destekler. Bu özelliği, özellikle şişkinlik, gaz ve hazımsızlık gibi sindirim sorunları yaşayan bireylerde faydalı olabilir. Bromelainin, protein sindirimini kolaylaştırması, dispepsi (hazımsızlık) gibi sindirim rahatsızlıklarının semptomlarını hafifletmeye yardımcı olabilir (Varilla vd., 2021: 2249).

Bromelainin ayrıca bağırsak sağlığını destekleyici etkileri olduğu da düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, bromelainin inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) gibi rahatsızlıklarda kullanıldığında, bağırsak iltihabını azalttığı ve bu hastaların tedavisine katkı sağladığı gözlemlenmiştir. Özellikle, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi hastalıklarda bromelainin antiinflamatuvar etkileri ile bağırsak duvarındaki iltihabı azaltabileceği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, bazı araştırmalar bromelainin Helicobacter pylori enfeksiyonlarını hedefleyerek mide ülseri tedavisinde de faydalı olabileceğini öne sürmüştür (Brien vd., 2004: 251).

Kardiyovasküler Sağlık Üzerindeki Etkileri

Bromelainin kardiyovasküler sağlık üzerindeki olumlu etkileri, özellikle antitrombotik ve fibrinolitik özellikleriyle ilişkilidir. Bu enzim, kan pıhtılaşmasını engelleme ve fibrin birikimini azaltma gibi mekanizmalarla

kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde rol oynayabilir. Yapılan bazı çalışmalarda bromelainin, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz ve venöz tromboemboli gibi durumlar için faydalı bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir. Bromelain, kan damarlarının tıkanmasını engellemeye yardımcı olarak, kalp krizi ve inme riskini azaltabileceği düşünülmektedir (Rathnavelu vd., 2016: 283).

Bromelain, trombositlerin birbirine yapışmasını engelleme yeteneğine sahip bir enzimdir ve bu özellik, pıhtı oluşumunu azaltarak damar tıkanıklığını önlemeye yardımcı olabilir. Bu özellik, kardiyovasküler hastalıkları olan bireylerde damarların tıkanması ve pıhtılaşma sorunlarını engelleyebilir. Ayrıca, bazı araştırmalar bromelainin kan basıncını dengeleyici etkiler gösterdiğini ve damarları genişleterek kan akışını artırdığını belirtmektedir (Ley vd., 2011:702).

Kanser Tedavisindeki Potansiyeli

Bromelainin kanser tedavisindeki rolü üzerine yapılan araştırmalar, onun tümör hücrelerinin büyümesini engellemeye, metastazı önlemeye ve kanser hücrelerinde apoptozu indüklemeye yardımcı olabileceğini ortaya koymuştur. Özellikle meme kanseri, kolon kanseri, prostat kanseri ve diğer kanser türlerinde bromelainin tümör hücrelerinin büyümesini engellediği ve immün sistemin kanser hücrelerine karşı daha etkili bir yanıt geliştirmesini sağladığı gösterilmiştir. Bromelainin kanser tedavisinde immün modülasyonu arttırarak kemoterapi tedavilerinin etkinliğini artırabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, kemoterapiye bağlı yan etkilerin, özellikle mide bulantısı ve bağışıklık baskılaması gibi semptomların azaltılması için bromelainin kullanımı faydalı olabilir.

Bazı araştırmalar, bromelainin kanser tedavisinde kemoterapiye adjuvan tedavi olarak kullanımının, tedavi sonuçlarını iyileştirdiğini ve tedaviye yanıtı artırdığını öne sürmektedir. Ancak bu alanın daha fazla araştırma ve klinik veri gerektirdiği unutulmamalıdır (Pezzani vd., 2023:1068778).

Bromelainin Kozmetik ve Dermatolojik Kullanımları

Bromelain, aynı zamanda kozmetik endüstrisinde de önemli bir bileşen olarak kullanılır. Özellikle cilt bakım ürünlerinde, onun protolitik etkileri sayesinde ölü deri hücrelerini temizlemesi ve cilt dokusunu yenilemesi sağlanır. Bu özellikleri, bromelainin antiaging (yaşlanma karşıtı) etkilerini destekler ve ciltteki kırışıklıkların görünümünü azaltmaya yardımcı olabilir. Ayrıca, ciltteki iltihaplanmayı azaltıcı özellikleri sayesinde akne tedavisinde de kullanılabilir. Yara iyileşmesi, ciltteki ödemin giderilmesi ve enflamasyonun azaltılması gibi dermatolojik etkileri, bromelainin kozmetik ürünlerde yaygın kullanımına neden olmuştur (Tochi vd., 2008: 513).

Bromelainin antiinflamatuvar etkileri, dermatolojik rahatsızlıkların tedavisinde de faydalı olabilir. Ciltteki iltihaplı bölgelerde bromelainin kullanımı, inflamasyonu azaltarak daha hızlı iyileşme sağlayabilir. Bunun

yanı sıra, bromelainin cilt hücrelerinin yenilenmesini teşvik etmesi, yara izlerinin iyileşmesine ve cilt tonunun eşitlenmesine yardımcı olabilir (Varilla vd., 2021: 2249).

Sonuç olarak, bromelain, çok yönlü biyolojik etkileri nedeniyle medikal, kozmetik ve farmasötik alanlarda geniş bir uygulama potansiyeline sahiptir. Yine de, bromelainin uzun vadeli kullanımı ve güvenliği üzerine daha fazla klinik araştırma yapılması, etkilerinin daha net anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Kozmetik ve Dermokozmetik Kullanımları

Bromelain, doğal kökenli bir proteolitik enzim kompleksi olarak kozmetik ve dermokozmetik alanlarında giderek daha fazla ilgi gören bir bileşen haline gelmiştir. Ananas bitkisinin (Ananas comosus) meyve ve gövdesinden elde edilen bromelain, cilt yenilenmesini destekleyen, inflamasyonu azaltan, pigmentasyon problemlerini iyileştiren ve cilt bariyerini güçlendiren çok yönlü özelliklere sahiptir. Kozmetik ürünlerde bromelainin kullanımına yönelik artan ilgi, bu enzimin hem etkinliği hem de güvenliği üzerine yapılan bilimsel çalışmalarla desteklenmektedir (Orsini vd., 2006: 1640).

Cilt eksfoliyasyonu, bromelainin kozmetik ve dermokozmetik uygulamalarda en yaygın kullanılan özelliklerinden biridir. Bromelain, proteolitik aktivitesi sayesinde cilt yüzeyindeki ölü hücreleri nazikçe uzaklaştırarak epidermisin yenilenmesini teşvik eder. Kimyasal peelinglere doğal bir alternatif sunması, hassas ciltler için güvenli bir eksfoliyasyon yöntemi olarak tercih edilmesini sağlamaktadır. Araştırmalar, bromelainin özellikle akneye eğilimli ciltlerde gözeneklerin temizlenmesine ve akne oluşumunu önlemeye yardımcı olduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra, ince çizgiler ve kırışıklıkların görünümünü hafifletici etkileri, yaşlanma karşıtı ürünlerde kullanımını desteklemektedir (Tochi vd., 2008: 513).

Bromelainin anti-enflamatuvar özellikleri, cilt tahrişini ve inflamasyonu azaltma yeteneği ile dikkat çeker. Bromelain, inflamatuvar süreçlerde rol oynayan sitokinlerin üretimini modüle ederek ciltteki kızarıklık ve şişlik gibi semptomları hafifletir. Bu etkiler, egzama, rosacea ve güneş yanığı gibi inflamasyona dayalı cilt rahatsızlıklarının tedavisinde umut vadetmektedir. Örneğin, bazı klinik çalışmalar, bromelainin topikal uygulamalarının UV kaynaklı cilt hasarını ve inflamasyonu azalttığını ortaya koymuştur. Bu nedenle, güneş sonrası onarıcı kremler ve hassas ciltler için yatıştırıcı formülasyonlarda sıklıkla tercih edilmektedir (Varilla vd., 2021: 2249).

Bromelain, hiperpigmentasyon ve cilt tonu eşitsizliklerinin tedavisinde de etkili bir bileşen olarak öne çıkmaktadır. Melanin sentezini düzenleyerek ciltteki koyu lekelerin görünümünü hafifletebileceği bildirilmiştir. Bu özellik, bromelainin leke karşıtı serumlar ve aydınlatıcı ürünlerde kullanımını yaygınlaştırmıştır. Ayrıca, oksidatif stresi azaltma ve

serbest radikallerle mücadele etme kapasitesi, bromelainin cilt yaşlanmasına karşı koruyucu bir ajan olarak değerlendirildiğini göstermektedir. Bromelainin antioksidan etkileri, cilt hücrelerini çevresel stres faktörlerinden koruyarak daha genç ve sağlıklı bir cilt görünümünü destekler.

Nemlendirici ve bariyer güçlendirici etkileri, bromelainin dermokozmetik formülasyonlarda kullanımını artırmaktadır. Bromelain, transepidermal su kaybını azaltarak ciltteki nem dengesini korumaya yardımcı olur. Bununla birlikte, cilt bariyerini güçlendirerek kuruluk, pullanma ve tahriş gibi problemlerin önlenmesine katkıda bulunur. Hassas ciltler üzerinde yapılan çalışmalarda, bromelain içeren nemlendirici ürünlerin tahrişi yatıştırıcı ve ciltte rahatlatıcı bir etki sağladığı gözlemlenmiştir.

Bromelainin yara iyileştirici etkileri, dermatolojik tedavi sonrası bakım ürünlerinde yer almasını sağlamaktadır. Proteolitik aktivitesi sayesinde yara dokusunun temizlenmesini kolaylaştırır ve yeni dokuların oluşumunu destekler. Klinik çalışmalar, bromelainin postoperatif iyileşme sürecinde yara kapanma süresini kısaltabileceğini ve cerrahi sonrası şişliklerin azalmasına yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bu özellikler, bromelainin lazer tedavileri, mikroiğneleme ve kimyasal peeling gibi dermatolojik prosedürlerden sonra kullanılan ürünlerde tercih edilmesine yol açmaktadır (Rathnavelu vd., 2016: 283).

Sonuç olarak, bromelain, doğal ve biyolojik olarak aktif bir bileşen olarak kozmetik ve dermokozmetik ürünlerde geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir. Eksfoliyasyon, inflamasyon yönetimi, pigmentasyon problemlerinin giderilmesi, cilt bariyerinin güçlendirilmesi ve yara iyileşmesi gibi çeşitli cilt ihtiyaçlarını karşılayabilmesi, bu enzimin popülerliğini artırmaktadır. Ancak, bromelainin optimal etkinlik ve güvenlik profilinin belirlenmesi için formülasyonlarda doğru dozların kullanılması büyük önem taşımaktadır. Gelecekte yapılacak araştırmalar, bromelainin yeni nesil kozmetik ürünlerde daha yenilikçi uygulamalarla kullanılmasına yönelik olanakları genişletebilir.

Gıda Endüstrisinde Kullanımı

Bromelain, ananas bitkisinden izole edilen proteolitik bir enzim kompleksi olarak, diyet takviyelerinde popüler bir bileşen haline gelmiştir. Sindirim sağlığını destekleyen etkileri, anti-enflamatuvar özellikleri ve çok yönlü biyolojik aktiviteleri sayesinde, hem bireysel hem de klinik kullanım için giderek daha fazla tercih edilmektedir. Bromelain içeren diyet takviyeleri, özellikle sindirim sistemi fonksiyonlarını iyileştirmek, bağışıklık sistemini desteklemek ve inflamasyon kaynaklı rahatsızlıkları azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.

Bromelainin en yaygın kullanım alanlarından biri sindirim sağlığıdır. Proteolitik aktivitesi sayesinde proteinlerin parçalanmasını kolaylaştırarak mide ve bağırsaklarda sindirimi destekler. Özellikle düşük mide asidi

seviyelerine sahip bireylerde veya protein ağırlıklı diyet uygulayan kişilerde, bromelain takviyeleri, proteinlerin daha etkin bir şekilde sindirilmesine ve amino asit emiliminin artırılmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, dispepsi, gaz ve şişkinlik gibi sindirim rahatsızlıklarının giderilmesine katkı sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bromelain bazlı takviyeler, sindirim enzim eksikliği yaşayan bireyler için alternatif bir destek sunar (Tochi vd., 2008: 513).

Bromelainin anti-enflamatuvar özellikleri, diyet takviyelerinde öne çıkan bir diğer önemli özelliğidir. Bu enzim, pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak ve inflamatuvar yanıtı düzenleyerek kronik inflamasyonla ilişkili hastalıkların yönetiminde faydalı olabilir. Osteoartrit, romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi durumlarda, bromelainin ağrıyı hafifletici ve eklem fonksiyonlarını iyileştirici etkileri klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Bu özellikleri nedeniyle, bromelain içeren diyet takviyeleri, anti-enflamatuvar ilaçlara doğal bir alternatif olarak değerlendirilmekte ve daha az yan etki profili sunmaktadır (Nanda vd., 2020: 33).

Bağışıklık sistemi üzerindeki olumlu etkileri de bromelainin diyet takviyelerinde kullanımını desteklemektedir. Bromelain, lenfositlerin aktivitesini artırarak bağışıklık sistemini güçlendirebilir ve enfeksiyonlara karşı koruma sağlayabilir. Ayrıca, antioksidan özellikleri sayesinde oksidatif stresi azaltır ve serbest radikal hasarını önler. Bu etkiler, bromelainin genel sağlık ve bağışıklık fonksiyonlarını destekleyici bir diyet takviyesi olarak kullanılmasını mümkün kılar. Grip, soğuk algınlığı gibi solunum yolu enfeksiyonlarının semptomlarını hafifletmek amacıyla da kullanılmaktadır (Rathnavelu vd., 2016: 283).

Bromelain içeren takviyeler, sporcular arasında da yaygın bir şekilde tercih edilmektedir. Yoğun fiziksel aktivite sonrası kaslarda oluşan mikro travmalar ve inflamasyonu azaltıcı etkileri sayesinde, spor sonrası iyileşme sürecini hızlandırabilir. Bromelainin kas ağrılarını ve şişlikleri azaltıcı etkileri, özellikle antrenman sonrası toparlanmayı desteklemek isteyen bireyler için faydalıdır.

Bununla birlikte, bromelain içeren diyet takviyelerinin kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken bazı hususlar bulunmaktadır. Özellikle antikoagülan veya anti-enflamatuvar ilaç kullanan bireylerde, bromelainin kan sulandırıcı etkisi nedeniyle kanama riskini artırabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, ananas alerjisi olan bireylerde alerjik reaksiyonlara neden olabileceği için dikkatli olunmalıdır. Hamilelik ve emzirme döneminde bromelain takviyesi kullanımı konusunda yeterli bilimsel veri bulunmadığından, bu durumlarda hekime danışılması önerilmektedir (Ramli vd. 2017: 1386).

Sonuç olarak, bromelain, diyet takviyesi olarak çeşitli sağlık yararları sunan, doğal ve biyolojik olarak aktif bir bileşendir. Sindirim sağlığını destekleme, inflamasyonu azaltma, bağışıklık fonksiyonlarını güçlendirme ve fiziksel iyileşmeyi hızlandırma gibi çok yönlü etkileri

nedeniyle, farklı yaş grupları ve yaşam tarzlarına uygun bir destek olarak değerlendirilmektedir. Ancak, bireysel ihtiyaçlara ve sağlık durumuna göre dozaj ve kullanım süresi belirlenmeli ve gerekirse bir sağlık uzmanına danışılmalıdır. Gelecekte yapılacak klinik çalışmalar, bromelainin diyet takviyelerindeki etkinliği ve güvenliği hakkında daha kapsamlı bilgiler sağlayarak, bu doğal enzimin daha geniş kitlelerce kullanımını teşvik edecektir.

Bromelain ve Diyet Takviyeleri

Bromelain, özellikle Ananas comosus (ananas) bitkisinin meyvesinden ve sapından elde edilen bir enzim kompleksidir ve proteolitik özellikleri ile tanınmaktadır. Sindirim sürecini kolaylaştırma, iltihaplanmayı azaltma ve bağışıklık sistemini güçlendirme gibi faydalarından dolayı bromelain, sıklıkla diyet takviyeleri formülasyonlarında yer alır. Diyet takviyeleri, insanların besin alımlarını desteklemek veya sağlıklarını iyileştirmek amacıyla kullanılan, genellikle vitaminler, mineraller, bitki özleri ve enzimler içeren ürünlerdir. Bromelainin bu takviyelerdeki rolü, özellikle vücutta enzimatik aktiviteleri artırarak sindirim sürecini iyileştirmek ve inflamasyon gibi sağlık sorunlarını yönetmektir. Son yıllarda, bromelainin bu özellikleri sayesinde popülerliği artmış ve birçok sağlık takviyesinde yerini almıştır (Chakraborty vd., 2021:317).

Bromelain, özellikle sindirim sistemine faydalıdır çünkü proteinleri parçalama yeteneği ile öne çıkar. Bu özellik, sindirimde zorluk çeken kişiler veya mide ve bağırsak sorunları yaşayan bireyler için oldukça faydalıdır. Bromelain, sindirimi kolaylaştırarak, özellikle ağır yemeklerin veya protein bakımından zengin gıdaların sindirimini hızlandırır. Bunun yanı sıra, ananasın içinde bulunan bu enzim, bağışıklık sistemini destekler ve vücuttaki iltihaplanma seviyelerini azaltmaya yardımcı olur. İltihap önleyici özellikleri, özellikle eklem ağrıları, artrit gibi durumlarda kullanıldığında rahatlama sağlar. Bu nedenle, bromelain, eklem sağlığını desteklemek ve inflamasyonla ilişkili rahatsızlıkları azaltmak isteyen bireyler tarafından tercih edilen bir bileşendir (Nanda vd., 2020: 33).

Bromelainin diyet takviyelerindeki popülaritesi, onun çeşitli sağlık yararlarından kaynaklanmaktadır. Anti-inflamatuar etkileri, ağrı kesici özellikleri ve bağışıklık sistemini güçlendirme yeteneği, bromelainin özellikle sporcular, yaşlılar ve iltihapla ilgili sorunlar yaşayan kişiler için ideal bir takviye bileşiği haline gelmesini sağlamıştır. Bunun yanı sıra, bazı araştırmalar bromelainin sinüs tıkanıklıklarını giderme, soğuk algınlığı belirtilerini hafifletme ve yara iyileşmesini hızlandırma gibi faydalar sağladığını da göstermektedir. Ancak bu etkiler, kişisel sağlık durumu, vücut yapısı ve diğer bireysel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Dighe vd., 2010: 11).

Bromelainin diyet takviyeleri formülasyonlarında kullanılmasının bir diğer nedeni, vücuttaki serbest radikalleri nötralize etme yeteneği ile bilinen

antioksidan özellikleridir. Oksidatif stres, hücrelerde hasara neden olabilen serbest radikallerin birikmesi ile ortaya çıkar. Bu durum, yaşlanma, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer kronik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Bromelainin antioksidan etkileri, hücresel düzeydeki hasarı önleyebilir ve genel sağlık üzerinde olumlu bir etki yaratabilir. Bu nedenle, bromelain içeren diyet takviyeleri, hücre sağlığını iyileştirmek ve hastalıkları önlemek amacıyla kullanılan doğal bir alternatif olarak öne çıkmaktadır (Ramli vd. 2017: 1386).

Bromelainin diyet takviyeleri içinde kullanımı, aynı zamanda enzim terapisi konusunda da önemli bir gelişmeyi işaret eder. Sindirim enzimleri, vücudun besinleri daha verimli bir şekilde işlemesine yardımcı olur. Bromelain, özellikle proteinleri parçalayan enzimatik aktiviteleri ile sindirim sisteminin verimliliğini artırabilir. Bu, sindirim rahatsızlıkları olan, örneğin laktaz eksikliği veya gaz, şişkinlik gibi sorunları yaşayan kişiler için faydalı olabilir. Takviyeler yoluyla alınan bromelain, sindirim sisteminin etkinliğini artırırken, ayrıca bağırsak sağlığını iyileştirebilir ve sindirimsel rahatsızlıkların önüne geçebilir (Kwatra, 2019: 488).

Bromelainin diyet takviyeleri şeklinde kullanımı, oldukça geniş bir kullanıcı kitlesine hitap etmektedir. Bununla birlikte, bromelainin etkileri üzerine yapılan çalışmalar genellikle takviyenin güvenliği, etkinliği ve potansiyel yan etkileri konusunda daha fazla veri elde edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bromelainin, özellikle kan sulandırıcı ilaçlar gibi diğer ilaçlarla etkileşime girebileceği veya bazı bireylerde alerjik reaksiyonlara yol açabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, bromelain içeren takviyeleri kullanmadan önce bir sağlık profesyoneline danışmak önemlidir. Ayrıca, bromelainin yüksek dozda alımının bazı kişilerde mide rahatsızlıklarına veya ishal gibi sindirim problemlerine yol açabileceği gözlemlenmiştir (Tochi vd., 2008: 513).

Sonuç olarak, bromelainin diyet takviyelerinde kullanımı, sindirim sağlığını iyileştirme, iltihaplanmayı azaltma, bağışıklık fonksiyonlarını güçlendirme ve antioksidan etkiler sağlama gibi birçok potansiyel fayda sunmaktadır. Bununla birlikte, her takviye gibi, bromelain de doğru şekilde ve önerilen dozda kullanıldığında en etkili sonuçları verir. İlerleyen araştırmalarla bromelainin etkinliğini daha iyi anlayarak, onun tıbbi ve diyetetik kullanımlarını daha güvenli ve verimli hale getirmek mümkün olacaktır.

Bromelainin Biyoteknolojik Uygulamaları

Bromelain, ananas bitkisinin sapı ve meyvesinden elde edilen bir proteolitik enzim kompleksi olarak, biyoteknoloji alanında geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir. Bu enzim, proteolitik özellikleri, biyoyararlanımı ve çok yönlü biyolojik etkileri sayesinde çeşitli endüstriyel ve tıbbi süreçlerde kullanılmaktadır. Bromelainin biyoteknolojik

uygulamaları, sağlık sektörü, gıda endüstrisi, ilaç geliştirme ve biyomalzeme üretimi gibi farklı alanlarda önem kazanmıştır (Bala vd., 2012: 369).

Tıbbi uygulamalar, bromelainin biyoteknolojik kullanım alanlarının başında gelmektedir. Bu enzim, anti-enflamatuvar, analjezik, antitrombotik ve yara iyileştirici özellikleri nedeniyle özellikle farmasötik ürünlerde kullanılmaktadır. Bromelain, doku hasarı ve inflamasyonun azaltılmasında etkili bir ajan olarak değerlendirilmekte ve artrit, sinüzit, cerrahi sonrası iyileşme gibi durumlarda destek tedavi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, bromelainin, kanser tedavisinde immünmodülatör etkileri ve metastatik süreçleri inhibe etme potansiyeli nedeniyle araştırmalarda dikkat çeken bir ajan olduğu belirtilmektedir (Taussig ve Batkin, 1988: 191).

Bromelain, gıda endüstrisinde de önemli bir yere sahiptir. Et tenderizasyonunda yaygın olarak kullanılan bu enzim, kas proteinlerini parçalayarak etin daha yumuşak ve lezzetli hale gelmesini sağlar. Ayrıca, bromelain, gıda üretim süreçlerinde protein hidrolizatları elde etmek için kullanılmakta ve bu sayede biyoaktif peptitlerin üretimine katkı sağlamaktadır. Bu tür peptitler, fonksiyonel gıdaların geliştirilmesinde kullanılabilir ve sağlık üzerinde olumlu etkiler gösterebilir. Bromelain ayrıca bira üretiminde tortu oluşumunu önlemek için ve süt proteinlerinin sindirilebilirliğini artırmak amacıyla kullanılmaktadır (Colletti vd., 2021: 8428).

Biyoteknolojik araştırmalarda bromelain, biyopolimerlerin üretimi ve modifikasyonunda da yer almaktadır. Özellikle biyomedikal alanda kullanılan kolajen bazlı biyomalzemelerin hazırlanmasında, bromelainin proteolitik aktivitesi sayesinde biyolojik uyumluluk ve mekanik özelliklerin optimize edilmesi sağlanmaktadır. Ayrıca, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında kullanılan hidrojel yapılarında bromelain, doğal ve sentetik polimerlerin özelliklerini geliştirmek için değerlendirilmektedir (Pavan vd., 2012: 976203).

İlaç geliştirme alanında bromelain, özellikle biyolojik olarak aktif bileşiklerin taşıyıcı sistemlerinin tasarımında yer alır. Bromelain, nanopartikül ve liposom gibi ilaç taşıyıcı sistemlerin yüzey modifikasyonunda veya içeriğinde kullanılarak, ilaçların hedef dokuya ulaşma kapasitesini artırabilir. Bu, özellikle kanser, inflamatuvar hastalıklar ve enfeksiyonlar gibi durumların tedavisinde yeni nesil ilaçların geliştirilmesi için umut verici bir yaklaşımdır (Rathnavelu vd., 2016: 283).

Bromelainin moleküler biyoloji ve biyokimya alanında bir araç olarak kullanımı da dikkate değerdir. Bu enzim, proteinlerin parçalanması ve saflaştırılması süreçlerinde etkili bir yardımcıdır. Özellikle rekombinant proteinlerin üretimi ve analizinde, bromelain kullanılarak protein yapı ve işlev çalışmaları yapılmaktadır. Ayrıca, bu enzim, bazı biyosensörlerde aktif bir bileşen olarak yer almakta ve biyolojik moleküllerin algılanmasını sağlamaktadır (Ramli vd. 2017: 1386).

Sonuç olarak, bromelain, proteolitik özellikleri ve geniş biyolojik aktiviteleri nedeniyle biyoteknoloji alanında çok çeşitli uygulamalara sahiptir. Sağlık, gıda, ilaç ve biyomalzeme üretimi gibi sektörlerdeki kullanımı, hem mevcut ürünlerin geliştirilmesinde hem de yenilikçi teknolojilerin oluşturulmasında büyük bir potansiyele sahiptir. Bromelainin biyoteknolojik uygulamaları üzerine yapılan araştırmalar, bu enzimin daha etkili ve geniş kapsamlı kullanımını mümkün kılacak yeni yöntemlerin ve ürünlerin geliştirilmesine öncülük etmektedir.

COVID-19 ve Bromelain: Akademik Bakış

COVID-19 pandemisi, dünya genelinde sağlık, ekonomi ve sosyal yaşam üzerinde derin etkiler bırakarak küresel bir kriz haline gelmiştir. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bu hastalık, solunum yolu enfeksiyonları, sistemik inflamasyon ve multisistem organ hasarı gibi çeşitli klinik tablolara yol açmaktadır. Bu bağlamda, COVID-19'un tedavisinde etkili ve güvenli ajanlara duyulan ihtiyaç, bilim insanlarını farklı doğal ve sentetik bileşenleri araştırmaya yönlendirmiştir. Bromelain, sahip olduğu proteolitik ve anti-enflamatuvar özellikleriyle COVID-19'a karşı potansiyel bir ajan olarak dikkati çekmektedir (Rathnavelu vd., 2016: 283).

Bromelainin, SARS-CoV-2 virüsünün yüzeyinde yer alan spike (S) proteinini hedef alarak viral enfektiviteyi azaltabileceği öne sürülmektedir. Spike proteinindeki proteolitik kesim, virüsün insan hücrelerine bağlanması ve girişinde kritik bir rol oynamaktadır. Bromelainin bu proteini parçalayarak virüsün hücresel reseptörlere bağlanmasını engelleyebileceği yapılan in vitro çalışmalarla desteklenmiştir. Ayrıca, bromelainin antitrombotik etkileri de COVID-19'un hiperkoagülabilite ile karakterize edilen ağır vakalarında faydalı olabileceğini göstermektedir.

COVID-19 hastalarında görülen şiddetli sitokin fırtınası, hastalık progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bromelain, TNF-α, IL-6 ve IL-1β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak inflamatuvar yanıtı modüle edebilir. Bu özellik, özellikle inflamatuvar hasar nedeniyle gelişen akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi ciddi komplikasyonların yönetiminde fayda sağlayabilir. Ayrıca bromelainin immünmodülatör etkileri, bağışıklık sisteminin düzenlenmesine katkı sağlayarak hastalığın semptomlarının hafifletilmesine yardımcı olabilir (Leelakanok vd., 2023: 479)

Bromelainin oral biyoyararlanımı yüksek olması, düşük toksisite profili ve doğal bir ürün olması, onu COVID-19 tedavisinde alternatif bir destekleyici ajan olarak ön plana çıkarmaktadır. Bununla birlikte, mevcut çalışmaların büyük bir kısmı in vitro veya hayvan modelleriyle sınırlıdır. Dolayısıyla, bromelainin etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. COVID-19 ile mücadelede kullanılabilecek ajanların geliştirilmesi, yalnızca mevcut pandemiye değil,

gelecekte benzer enfeksiyonların yönetimine de katkı sağlayacaktır (Varilla vd., 2021: 2249).

Sonuç olarak, bromelain, COVID-19'un patofizyolojik süreçlerinde çeşitli mekanizmalarla etkili olabilecek umut verici bir bileşen olarak değerlendirilmektedir. Viral enfektivitenin azaltılması, inflamasyonun kontrol altına alınması ve hiperkoagülabilitenin önlenmesi gibi etkilere sahip olması, bromelainin tedavi protokollerine entegrasyon potansiyelini artırmaktadır. Bununla birlikte, bu ajanın geniş kapsamlı kullanımına yönelik daha fazla bilimsel kanıt elde edilmesi, onun klinik uygulamalardaki yerini daha sağlam hale getirecektir.

Bromelainın Toksisite ve Yan Etkileri

Bromelain, doğal bir enzim kompleksi olarak genellikle güvenli kabul edilen bir biyolojik ajan olmasına rağmen, bazı durumlarda toksisite ve yan etkiler gösterebilir. Bromelainin toksisite profili düşük olmakla birlikte, yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımda advers etkiler ortaya çıkabilir. Bu etkiler, bireyin yaşına, genel sağlık durumuna, alerjik geçmişine ve kullanılan diğer ilaçlarla olan etkileşimlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Varilla vd., 2021: 2249).

Bromelainin oral yolla alımı genellikle iyi tolere edilir; ancak gastrointestinal sistem üzerinde hafif yan etkiler görülebilir. Mide bulantısı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi semptomlar, bromelain tüketimine bağlı olarak bildirilen en yaygın advers reaksiyonlardır. Bu etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Bununla birlikte, yüksek dozlarda bromelain kullanımı gastrointestinal mukozada tahrişe neden olabilir. Özellikle gastrit veya peptik ülser öyküsü olan bireylerde bu tür etkiler daha belirgin hale gelebilir.

Alerjik reaksiyonlar, bromelain kullanımında dikkat edilmesi gereken önemli bir yan etkidir. Ananas bitkisine veya bromelainin izole edildiği diğer bileşenlere karşı alerjisi olan bireylerde cilt döküntüleri, kaşıntı, nefes darlığı ve nadiren anafilaktik şok gibi ciddi alerjik reaksiyonlar görülebilir. Bu nedenle, bromelain kullanmadan önce bireylerin alerjik geçmişleri dikkatle değerlendirilmelidir (Taussig ve Batkin, 1988: 191).

Bromelainin antitrombotik özellikleri, trombosit agregasyonunu azaltarak kan sulandırıcı etkiler gösterebilir. Bu durum, özellikle kanama bozuklukları olan bireylerde veya antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanıldığında kanama riskini artırabilir. Aspirin, warfarin veya diğer antikoagülanlarla eşzamanlı olarak bromelain kullanımı, dikkatle izlenmeli ve dozaj titizlikle ayarlanmalıdır. Cerrahi müdahale öncesinde bromelain kullanımının kesilmesi de kanama riskini en aza indirmek için önerilmektedir (Kansakar vd., 2024: 2060).

Hamilelik ve emzirme döneminde bromelainin güvenliği tam olarak bilinmemektedir. Proteolitik aktivitesi nedeniyle uterin kontraksiyonlara neden olabileceği ve düşük riskini artırabileceği öne sürülmektedir. Bu

nedenle, bu dönemlerde bromelain kullanımı önerilmemekte ve daha fazla bilimsel çalışmanın sonuçları beklenmektedir.

Hayvan modelleri üzerinde yapılan toksikolojik çalışmalar, bromelainin genellikle güvenli olduğunu ve ciddi organ toksisitesine neden olmadığını göstermiştir. Ancak, çok yüksek dozlarda verilen bromelain, bazı hayvan modellerinde karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında geçici değişikliklere yol açmıştır. Bu etkilerin insanlarda görülüp görülmediği henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, yüksek dozların uzun süreli kullanımından kaçınılması gerektiği önerilmektedir (Taussig ve Batkin, 1988: 191).

Bromelainin ilaçlarla etkileşim potansiyeli de göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle antibiyotikler, antitrombotikler, anti-enflamatuvar ilaçlar ve immünsupresif ajanlarla birlikte kullanıldığında farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklere yol açabilir. Bu tür kombinasyonlar, ilacın etkinliğini artırabilir veya yan etkilerini şiddetlendirebilir. Bu nedenle, bromelain kullanımı sırasında hekim kontrolü önerilmektedir (Kumar vd., 2023).

Sonuç olarak, bromelain genel olarak düşük toksisiteye ve iyi bir güvenlik profiline sahip bir enzim kompleksidir. Bununla birlikte, alerjik reaksiyonlar, gastrointestinal rahatsızlıklar, kanama riski ve ilaç etkileşimleri gibi potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurulmalı ve bireysel risk faktörleri dikkatle değerlendirilmelidir. Bromelainin güvenli kullanımı için dozaj talimatlarına uyulması, hekim önerisi alınması ve uzun süreli kullanımda dikkatli olunması önem taşımaktadır. Gelecekte yapılacak klinik çalışmalar, bu enzim kompleksinin toksisite profili hakkında daha kapsamlı veriler sağlayarak güvenli kullanımını daha iyi yönlendirecektir.

SONUÇ

Bromelain, doğal kaynaklı ve biyolojik olarak aktif bir enzim kompleksi olarak, çok yönlü özellikleriyle dikkat çekmektedir. Proteolitik aktivitesi sayesinde hem medikal hem de endüstriyel alanlarda geniş bir uygulama yelpazesi sunan bromelain, özellikle anti-enflamatuvar, antitrombotik ve yara iyileştirici etkileriyle öne çıkmaktadır. Klinik araştırmalar, bu enzimin bağışıklık sistemi düzenlemesi, kanser tedavisi, sinüzit ve osteoartrit gibi kronik hastalıkların yönetiminde umut verici bir ajan olduğunu göstermektedir. Düşük toksisite profili ve doğal bir ürün oluşu, bromelainin özellikle farmakolojik alanda güvenilir bir seçenek olarak tercih edilmesini sağlamaktadır.

Bromelainin medikal uygulamalarının yanı sıra gıda ve kozmetik endüstrilerinde de önemli bir yer tutması, onun çok yönlü bir biyolojik ajan olduğunu kanıtlamaktadır. Gıda endüstrisinde et yumuşatma, protein

hidrolizatlarının üretimi ve işlenmiş gıdaların fonksiyonel özelliklerinin artırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kozmetik endüstrisinde ise cilt yenileyici, nemlendirici ve anti-aging etkileri nedeniyle tercih edilmektedir.

Gelecekte, bromelainin potansiyelinin daha iyi değerlendirilmesi için üretim tekniklerinin optimize edilmesi, enzim stabilitesinin artırılması ve hedefe yönelik taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, bu enzimin farmakolojik etkilerinin desteklenmesi amacıyla daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Biyolojik sistemlerde geniş bir etki yelpazesine sahip olan bromelain, özellikle bireyselleştirilmiş tedavilerde ve biyoteknolojik yeniliklerde önemli bir role sahip olabilir.

Bu kitap bölümü, bromelainin biyokimyasal özelliklerini, mevcut kullanım alanlarını ve gelecekteki potansiyel uygulamalarını detaylı bir şekilde ele alarak, bu alandaki çalışmalara katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Bromelain, doğal ve sürdürülebilir bir biyolojik ajan olarak hem akademik araştırmalarda hem de endüstriyel uygulamalarda önemli bir yer tutmaya devam edecektir.

REFERANSLAR

Abdul Muhammad, Z., & Ahmad, T. (2017). Therapeutic uses of pineapple-extracted bromelain in surgical care-A review. *JPMA: Journal of the Pakistan Medical Association*, *67*(1), 121.

Arshad, Z. I. M., Amid, A., Yusof, F., Jaswir, I., Ahmad, K., & Loke, S. P. (2014). Bromelain: an overview of industrial application and purification strategies. *Applied microbiology and biotechnology*, *98*, 7283-7297.

Bala, M., Ismail, N. A., Mel, M., Jami, M. S., Salleh, H. M., & Amid, A. (2012). Bromelain production: current trends and perspective. *Archives Des Sciences*, *65*(11), 369-399.

Bhattacharyya, B. K. (2008). Bromelain: an overview.

Brien, S., Lewith, G., Walker, A., Hicks, S. M., & Middleton, D. (2004). Bromelain as a treatment for osteoarthritis: a review of clinical studies. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, *1*(3), 251.

Chakraborty, A. J., Mitra, S., Tallei, T. E., Tareq, A. M., Nainu, F., Cicia, D., ... & Capasso, R. (2021). Bromelain a potential bioactive compound: a comprehensive overview from a pharmacological perspective. *Life*, *11*(4), 317.

Colletti, A., Li, S., Marengo, M., Adinolfi, S., & Cravotto, G. (2021). Recent advances and insights into bromelain processing, pharmacokinetics and therapeutic uses. *Applied Sciences*, *11*(18), 8428.

de Lencastre Novaes, L. C., Jozala, A. F., Lopes, A. M., de Carvalho Santos-Ebinuma, V., Mazzola, P. G., & Pessoa Junior, A. (2016). Stability, purification, and applications of bromelain: A review. *Biotechnology progress*, *32*(1), 5-13.

Dighe, N. S., Pattan, S. R., Merekar, A. N., Laware, R. B., Bhawar, S. B., Nirmal, S. N., ... & Musmade, D. S. (2010). Bromelain a wonder supplement: A review. *Pharmacologyonline*, *1*(2), 11-8.

Hikisz, P., & Bernasinska-Slomczewska, J. (2021). Beneficial properties of bromelain. *Nutrients*, *13*(12), 4313.

Kansakar, U., Trimarco, V., Manzi, M. V., Cervi, E., Mone, P., & Santulli, G. (2024). Exploring the therapeutic potential of bromelain: Applications, benefits, and mechanisms. *Nutrients*, *16*(13), 2060.

Kumar, V., Mangla, B., Javed, S., Ahsan, W., Kumar, P., Garg, V., & Dureja, H. (2023). Bromelain: A review of its mechanisms, pharmacological effects and potential applications. *Food & function*.

Kwatra, B. (2019). A review on potential properties and therapeutic applications of bromelain. *World J. Pharm. Pharm. Sci*, *8*(11), 488-500.

Leelakanok, N., Petchsomrit, A., Janurai, T., Saechan, C., & Sunsandee, N. (2023). Efficacy and safety of bromelain: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition and Health*, *29*(3), 479-503.

Ley, C. M., Tsiami, A., Ni, Q., & Robinson, N. (2011). A review of the use of bromelain in cardiovascular diseases. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, *9*(7), 702-10.

Maurer, H. R. (2001). Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, *58*, 1234-1245.

Nanda, R. F., Bahar, R., Syukri, D., Thu, N. N. A., & Kasim, A. (2020). A review: Application of bromelain enzymes in animal food products. *Andalasian International Journal of Agriculture and Natural Sciences (AIJANS)*, *1*(01), 33-44.

Orsini, R. A., & Plastic Surgery Educational Foundation Technology Assessment Committee. (2006). Bromelain. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *118*(7), 1640-1644.

Pavan, R., Jain, S., Shraddha, & Kumar, A. (2012). Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnology research international*, *2012*(1), 976203.

Pezzani, R., Jimenez-Garcia, M., Capo, X., Sönmez Gürer, E., Sharopov, F., Rachel, T. Y. L., ... & Calina, D. (2023). Anticancer properties of bromelain: State-of-the-art and recent trends. *Frontiers in oncology*, *12*, 1068778.

Ramli, A. N. M., Aznan, T. N. T., & Illias, R. M. (2017). Bromelain: from production to commercialisation. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *97*(5), 1386-1395.

Rathnavelu, V., Alitheen, N. B., Sohila, S., Kanagesan, S., & Ramesh, R. (2016). Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomedical reports*, *5*(3), 283-288.

Taussig, S. J., & Batkin, S. (1988). Bromelain, the enzyme complex of pineapple (Ananas comosus) and its clinical application. An update. *Journal of ethnopharmacology*, *22*(2), 191-203.

Tochi, B. N., Wang, Z., Xu, S. Y., & Zhang, W. (2008). Therapeutic application of pineapple protease (bromelain): a review. *Pakistan journal of nutrition*, *7*(4), 513-520.

Varilla, C., Marcone, M., Paiva, L., & Baptista, J. (2021). Bromelain, a group of pineapple proteolytic complex enzymes (Ananas comosus) and their possible therapeutic and clinical effects. A summary. *Foods*, *10*(10), 2249.

İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Pulmoner Rehabilitasyon

Ercan TURAL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Samsun, Türkiye

(ercant@omu.edu.tr)

ÖZET

İnterstisyel akciğer hastalıkları olan hastalarda Pulmoner Rehabilitasyonu (PR) destekleyen bileşenlere ve mevcut kanıtlara genel bir bakış sağlamak ve egzersiz eğitimi ve öğretimi kullanılarak yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi artırmadaki en son bulgulara odaklanmanın sağlanması bu yazıda vurgulanmaktadır. İnterstisyel akciğer hastalıklarına otoimmün hastalık, granülomatöz hastalık ve toz maruziyeti gibi belirgin patofizyolojik mekanizmalar neden olsa da, pek çoğu fibrozise ve akciğer mimarisinde geri döndürülemez değişikliklere neden olur. Bu, genellikle kas güçsüzlüğü ve işlevsel sınırlamaya neden olan dispne, öksürük ve yorgunluğa neden olabilir. Özürlülük arttıkça, anksiyete, depresyon ve sosyal izolasyon ortaya çıkabilir ve bu da yaşam kalitesinde önemli bir bozulmaya neden olur. Son bulgular ve literatür, pulmoner rehabilitasyonun daha uzun sürmesinin İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde kalıcı iyileştirmelerle sonuçlandığını göstermektedir. İnterstisyel akciğer hastalıklarına göre uyarlanmış eğitim bileşenleri, denetlenen egzersiz eğitimine katma değer sağladığını göstermektedir. Hiperoksi ile egzersiz eğitimini geliştirmek alanı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymaktadır. Son kanıtlar, İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda kişiye özel pulmoner rehabilitasyon ve kişiye özel egzersiz reçeteleri ile ilgili programlarının kullanımını desteklemeye devam etmektedir. Daha fazla araştırma gerektiren alanlar arasında optimal egzersiz eğitim rejimlerinin, eğitim konularının ve İnterstisyel akciğer hastalıkları için özel olarak tasarlanmış nefes alma tekniklerinin belirlenmesi yer almaktadır. Bu uygulamaların hastalara ve tedaviye olumlu yanıtları da vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler-İnterstisyel Akciğer Hastalıkları, Pulmoner Rehabilitasyon, Egzersiz Reçetesi, Hiperoksi, Nefes Tekniği.

GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), anormal akciğer parankimi ile karakterize 200'den fazla akciğer rahatsızlığının yer aldığı geniş bir yelpazeyi kapsar. [1–4] Antifibrotikler, kortikosteroidler ve sitotoksik ilaçlarla yapılan farmakoterapi hastalığın ilerlemesini yavaşlatır; ancak, zayıflık ve depresyon gibi akciğer dışı komplikasyonlardan kaynaklanan hastalık yükünü azaltmak için genellikle ek önlemlere ihtiyaç duyulur [5-6]. Bu nedenle, İAH' nin uygun yönetimi yalnızca altta yatan akciğer hastalığına yönelik tedaviyi değil, aynı zamanda egzersiz toleransını, işlevsel kapasiteyi ve dolayısıyla yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik önlemleri de içermelidir [2]. Pulmoner Rehabilitasyonu, Amerikan Göğüs Derneği ve

Avrupa Solunum Derneği tarafından 'hastaya özel egzersiz eğitimi, eğitim ve davranış değişikliğini içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan kapsamlı bir hasta değerlendirmesine dayalı bir müdahale' olarak tanımlanmaktadır. Kronik solunum hastalığı olan kişilerin fiziksel ve psikolojik durumunu iyileştirmek ve sağlığı iyileştirici davranışlara uzun vadeli uyumu teşvik etmek için tasarlanmıştır [6]. Pulmoner Rehabilitasyon Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında (KOAH) yaygın olarak kullanılır ve solunum semptomlarını, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini iyileştirmede ve ayrıca hastaneye yatışları azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır. Son on yıl, İAH'nın kanıt tabanının ön saflarında olduğu diğer kronik akciğer hastalıklarına rehabilitasyonu genişletmek için devrim niteliğindeydi. Egzersiz eğitiminin temeliyle birlikte, son çalışmalar egzersiz reçetesini, eğitimin süresini ve eğitime yardımcıların kullanımını ince ayarlamayı ve rehabilitasyon içindeki eğitim programları için kanıt tabanını genişletmeyi inceledi ve bunlar bu incelemenin odak noktası olacak.

Egzersiz Reçetelerinin Süresi ve Türleri

İAH' li hastalarda pulmoner rehabilitasyonun bir parçası olarak denetlenen bir egzersiz eğitim programının etkilerini değerlendiren altı randomize kontrollü çalışma yapılmıştır (Tablo 1). Çoğu, özellikle prototipik fibrozlu ilerleyici İAH olan idiyopatik pulmoner fibrozlu (İPF) hastaları değerlendirmiştir. Ancak, bireysel egzersiz seanslarının sıklığı ve süresi ile rehabilitasyonun toplam süresi açısından göreceli bir heterojenlik vardır. Bu çalışmalar arasındaki tutarlı bir tema, seansların egzersiz fizyologları veya fizyoterapistler tarafından denetlenmesi ve çoğunun başlangıç döngüsü iş yüklerini ve koşu bandı hızlarını belirlemek için sırasıyla bisiklet ergometrisinde elde edilen en yüksek iş yükünü veya 6 dakikalık yürüme testinde (6DYT) maksimum hızı kullanan kişiselleştirilmiş reçeteler içermesiydi. Egzersiz seanslarının çoğu haftada iki kez, 90 dakika süreyle ve 12 hafta boyunca sürdü. Dikkat çekici olarak, program tamamlama %77 ila %93 arasında değişti [5&&,7–11]. Nishiyama ve diğerleri. [9] bunu değerlendiren ilk kişilerdi; toplam 10 hafta boyunca haftada iki kez denetlenen bir egzersiz eğitim programı yürüttüler. Egzersiz programı katılımcıların %80'inin yürüme hızında veya egzersiz ergometrisinde maksimum iş yükünün %80'inde dayanıklılık eğitimini içeriyordu. Egzersiz bantları kullanılarak kol eğitimi ve diz ekstansiyonları ile 20 dakika boyunca kuvvet eğitimi de dahil edildi [9]. Perez-Bogerd ve diğerleri tarafından yapılan en son çalışma [5&&], üç ay boyunca haftada üç kez, ardından üç ay boyunca haftada iki kez olmak üzere toplam 60 seanstan oluşan daha uzun bir protokol kullandı. Her seans 90 dakikalık egzersiz antrenmanından (bisiklet, koşu bandında yürüme, kol çevirme, merdiven çıkma ve periferik kas antrenmanı) ve 30 dakikalık bir seansla dönüşümlü olarak hasta eğitimi, mesleki terapi, beslenme danışmanlığı veya psikososyal destekten

oluşuyordu. Hastalar bisiklet ergometresinde başlangıçtaki maksimum çalışma hızının (Wmax) %60'ında bisiklete binmeye ve maksimum yürüme hızlarının %75'inde yürümeye başladılar. Borg ölçek puanlarına göre, iş yükü kademeli olarak Wmax'ın %85'ine ve maksimum yürüme hızının %110'una kadar artırıldı. Periferik kas antrenmanı sekiz tekrardan oluşan üç seride her kas grubu için (triceps, latissimus dorsi, pektoralis ve quadriceps) 1 tekrarlık maksimumun %70'ine ayarlanan başlangıç yüküyle gerçekleştirildi [5&&]. İnterstisyel akciğer hastalıklarında egzersiz eğitiminin etkinliği İki Cochrane sistematik incelemesi, pulmoner rehabilitasyonun İAH 'li hastalar üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir [12,13]. En son inceleme, Gaunaurd ve ark. [7], Vainshelboim ve ark. [10] ve Perez-Bogerd ve ark. [5&&] hariç Tablo 1'deki tüm çalışmaları içeren 2014 yılında gerçekleştirilmiştir. Özet formuna dahil edilmiştir. Beş çalışma, pulmoner rehabilitasyon alan hastalar ve kontroller arasındaki 6 dakikalık yürüme mesafesindeki (6DYT) ortalama farkı çalışmanın tamamlanmasında değerlendirmiştir ve bu çalışmaların meta-analizi, pulmoner rehabilitasyon alan hastalarda 6DYT'de 44 m'lik bir artış olduğunu ortaya koymuştur (%95 güven aralığı: 26–62 m). Dikkat çekici olarak, 6DYT'deki değişim için klinik olarak önemli olan minimal farkın, İAH'li olanlar da dahil olmak üzere akciğer hastalığı olan hastalarda 14,0–30,5 m olduğu bildirilmiştir [14,15]. Rehabilitasyondan hemen sonra 6DYT'deki artış, KOAH'ta bildirilen 6DYT'deki artışa benzemektedir [16&]. Sadece Perez-Bogerd ve ark. [5&&], bir yıllık takipte 6DYT'de sürdürülebilir bir iyileşme gösterebilmiştir. Bu bulgu, uzun süreli takipte sürdürülebilir iyileşme gösteremeyen üç çalışmada 8–12 hafta ile karşılaştırıldığında, nispeten daha uzun rehabilitasyon programlarından (6 ay) kaynaklanıyor olabilir [5&&,10,11]. Bu sonucu değerlendiren üç çalışmadan yalnızca birinde önemli ölçüde iyileşen $MaxVO_2$ gibi diğer fizyolojik parametrelerde tutarsız faydalar gösterilmiştir. St. George's Solunum Anketi (SGRQ) ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler, dört çalışmanın üçünde görüldü.

Egzersiz eğitiminin Interstisyel Akciğer Hastalıklarındaki Fizyolojik Etkileri

Egzersiz eğitiminin İAH'lerde fonksiyonel sonuçları iyileştirme mekanizmasının, KOAH ve diğer kronik hastalık durumlarında görülenlere benzer şekilde, gelişmiş aerobik kapasite ve periferik kas performansından kaynaklandığı öne sürülmektedir [18,19]. Yukarıda incelenen çalışmaların çoğunluğu tarafından yapıldığı gibi, %60-80 pik çalışma oranında dayanıklılık eğitimi, dokulara fazladan oksijen (O_2) iletimi yerine, gelişmiş kas O_2 ekstraksiyonuyla egzersiz kapasitesini büyük olasılıkla iyileştirir, çünkü pulmoner gaz değişimi İAH'li hastalarda sınırlayıcı bir faktördür. İAH'li hastalardaki ventilasyon yetersizliği benzersiz bir paradigma sunar,

çünkü dokulara oksijen iletimi, kardiyak çıktı ve dokulara kan akışındaki egzersizle ilişkili iyileştirmelerle iyileşme olasılığı düşüktür; adaptasyon, oksijenin gelişmiş periferik ekstraksiyonuyla sınırlı olacaktır. Vainshelboim ve ark. [20], egzersiz eğitimi için randomize edilen 15 İAH'li hastada kontrollere kıyasla kardiyak çıktı ve tahmini atım hacminde küçük ama önemli bir iyileşme göstermiştir. Keyser ve diğerleri [21], yakın kızılötesi spektroskopi ölçümleri kullanılarak egzersiz eğitimi programına giren 13 İAH'li hastadan oluşan bir kohortta periferik oksijen ekstraksiyonunda iyileşmeler göstermiştir. Bu iyileştirmeler, gelişmiş 6DYT ile korelasyon göstermiştir. İnterstisyel akciğer hastalıklarında egzersiz eğitiminin geliştirilmesi İAH'li hastaları karakterize eden belirgin solunum fizyolojisi göz önüne alındığında, hızlı desatürasyonları önlemek ve periferik kas adaptasyonuna izin vermek için özel dikkat gösterilmelidir. Pulmoner rehabilitasyonu alan hastalara, egzersiz eğitimi sırasında en az %88'lik bir oksijen satürasyonunu korumak için sıklıkla ek oksijen verilir ve bu genellikle yüksek akış hızları gerektirir. Egzersiz sırasında oksijen akışını ve iletimini iyileştirmek için modaliteler çalışılmıştır. Cournoyer ve ark. [24], altı hastayı kardiyopulmoner egzersiz testi sırasında rastgele sırayla hiperoksiye (FiO_2 1.0) karşı oda havasına karşı randomize etti. Egzersizle indüklenen dakika ventilasyonunda ve karbondioksit üretiminde (VCO_2) artışlarda bir azalma olduğunu gösterdiler; bu da azalmış ventilasyon gücünün ve daha verimli egzersizin göstergesidir. Tepe iş yükü ve Borg indeksi tek bir testte hiperoksi ile iyileşmedi, ancak hiperoksik durumda eğitimin daha uzun vadeli bir faydası olabilir [24]. 88 pulmoner fibrozlu hastada egzersiz eğitiminde hiperoksiyi değerlendiren çift kör randomize kontrollü bir çalışma şu anda devam ediyor ve sonuçların önümüzdeki yıl beklenmesi bekleniyor (NCT 02551068).

Nefes alma teknikleri

Pulmoner rehabilitasyon alan hastaların çoğu KOAH için tasarlanmış programlarda olduğundan, genellikle KOAH'ta doğrulanmış nefes alma stratejileri öğretilir. Büzük dudak solunumu (BDS), ekspiratuar süreyi artırmaya ve KOAH'ta dinamik hiperinflasyonu azaltmaya yardımcı olan bu tür bir stratejidir. İAH üzerindeki etkisi daha önce bilinmiyordu. Parisien-La Salle ve ark. tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışma [30], 35 İAH hastasında büzük dudak solunumunun pulmoner mekanikler ve dispne ve 6DYT üzerindeki fizyolojik etkilerini incelemek için çapraz geçişli bir tasarım kullandı. PLB'nin, solunum hızını önemli ölçüde azaltmasına ve akciğer hacimlerini artırmasına rağmen, aslında dispneyi (ortalama +1üniteBorgP<0,001) ve 6MWD'yi (29 m, P<0,001) kötüleştirdiğini buldular, muhtemelen manevrayı gerçekleştirmenin metabolik talepleri nedeniyle. Bu sonuçlar, her müdahalenin bireysel hasta popülasyonlarına

fayda sağladığından emin olmak için nesnel olarak değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

SONUÇLAR

Son zamanlarda, İAH'li hastalar için pulmoner rehabilitasyon alanında önemli ilerlemeler kaydedildi. Kişiye özgü, denetlenen bir egzersiz programı, İAH'li hastalarda egzersiz kapasitesinin yanı sıra dispne ve yaşam kalitesinde iyileşmelerle sonuçlanır. Daha uzun süreli programların daha sürdürülebilir faydaları vardır; ancak, bu faydaların kaynak sorunları ve bu tür programlara erişimle dengelenmesi gerekir. Devam eden fiziksel aktiviteyi teşvik eden yaşam tarzı değişiklikleri teşvik edilmelidir. İAH'ye özel eğitim seansları, diğer kronik akciğer hastalıkları olan hastaları içeren kombine programlardan daha faydalı olabilir. Son olarak, egzersiz eğitimi ve egzersiz sırasında optimum solunum stratejilerine ek olarak, İAH'li hastalara amaçlanan faydayı sağladıklarından emin olmak için daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Pulmoner rehabilitasyon, İAH'li hastalarda sonuçları iyileştirmek için kanıta dayalı bir yöntemdir ve hastalık yükü artmış olanlarda farmakoterapiyle birlikte düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update of the 2011 clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192:e3–e19.
2. Tonelli R, Cocconcelli E, Lanini B, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease of different etiology: a multicenter prospective study. BMC Pulm Med 2017; 17:130.
3. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:538–542.
4. Wytrychowski K, Hans-Wytrychowska A, Piesiak P, et al. Pulmonary rehabilitation
in interstitial lung diseases: a review of the literature. Adv Clin Exp Med
2020; 29:257–264.
5.Perez-Bogerd S, Wuyts W, Barbier V, et al. Short and long-term effects of pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: a randomised controlled trial. Respir Res 2018; 19:182. Most recent RCT in rehabilitation in ILD demonstrating that a six-month intervention
has long-lasting effects that are maintained at one year.
6. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:1390–1413.

7. Gaunaurd IA, Gomez-Marin OW, Ramos CF, et al. Physical activity and quality of life improvements of patients with idiopathic pulmonary fibrosis completing a pulmonary rehabilitation program. Respir Care 2014; 59:1872–1879.
8. Jackson RM, Gomez-Marin OW, Ramos CF, et al. Exercise limitation in IPF patients: a randomized trial of pulmonary rehabilitation. Lung 2014; 192:367–376.
9. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology 2008; 13:394–399.
10. Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, et al. Long-term effects of a 12-week exercise training program on clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. Lung 2015; 193:345–354.
11. Holland AE, Hill CJ, Conron M, et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. Thorax 2008; 63:549–554.
12. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev 2014; 10. John Wiley & Sons, Ltd. SN: 1465–1858.
13. Holland AE, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev 2008; 4. John Wiley & Sons, Ltd. 1465–1858.
14. Bohannon RW, Crouch R.Minimal clinically important difference for change in 6-min walk test distance of adults with pathology: a systematic review. J Eval Clin Pract 2017; 23:377–381.
15. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J 2014; 44:1447–1478.
16. McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2015; CD003793. Article demonstrating that activity levels in patients with ILD is significantly
associated with hospitalizations and mortality.
17. Vainshelboim B, Oliveira J, Izhakian S, et al. Lifestyle behaviors and clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Int Rev Thorac Dis 2018; 95:27–34.
18. Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1541–1551.
19. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Circulation 2007; 116:1094–1105.
20. Vainshelboim B, Kramer MR, Fox BD, et al. Supervised exercise training improves exercise cardiovascular function in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur J Phys Rehabil Med 2017; 53:209–218.
21. Keyser RE, Woolstenhulme JG, Chin LMK, et al. Cardiorespiratory function before and after aerobic exercise training in patients with interstitial lung disease. J Cardiopulm Rehabil Prev 2015; 35:47–55.
22. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med

2001; 164:770–777. 23. Koulopoulou M, Chua F, Koutoumanou E, et al. Inspiratory muscle training
(IMT) in interstitial lung disease (ILD): a pilot study. Eur Respir J 2016; 48(Suppl 60):A1368. Beneficial effects of hyperoxia on exercise in patients with ILD.
24. Cournoyer J, Ramos CF, Sturgill B, et al. Effects of 100% oxygen during exercise in patients with interstitial lung disease. Respir Physiol Neurobiol 2020; 274:103367.
25. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188:e13–e64.
26. Lindell KO, Olshansky E, Song M-K, et al. Impact of a disease-management program on symptom burden and health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and their care partners. Heart Lung 2010; 39:304–313.
27. vanManen MJ, van't Spijker A, Tak NC, et al. Patient and partner empowerment programme for idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2017; 49:1601596.
28. Holland AE, Watson A, Glaspole I. Comprehensive pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease: a consensus approach to identify core education
topics. Patient Educ Couns 2019; 102:1125–1130. A crossover study looking demonstrating detrimental effects to pursed-lip breathing in patients with ILD.
29. Morisset J, Dube´ B-P, Garvey C, et al. The unmet educational needs of patients with interstitial lung disease: setting the stage for tailored pulmonary rehabilitation. Ann Am Thorac Soc 2016; 13:1026–1033.
30. Parisien-La Salle S, Rivest EA, Boucher VG, et al. Effects of pursed lip breathing on exercise capacity and dyspnea in patients with interstitial lung disease: a randomized, crossover study. J Cardiopulm Rehab Prev 2019; 39:112–117.

Sporcularda Ayak Bileği Yaralanmalarında Fizyoterapinin Önemi

Ercan TURAL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Samsun, Türkiye
(ercant@omu.edu.tr)

ÖZET

Ayak bileği yaralanmaları, ragbi, futbol, voleybol, hentbol ve basketbol gibi takım sporlarında diz yaralanmalarından sonra en sık görülen ikinci yaralanma kategorisini temsil eder. Antrenmanlarda ve her türlü rekabet seviyesinde meydana gelebilir ve lise ve üniversite atletizm yaralanmalarının yaklaşık %15'ini temsil eder. Dünyanın en popüler sporu olan futbolda oyuncular burkulma, incinme, ezilme ve kırık gibi birçok yaralanma türüne maruz kalırlar ve ayak bileği en sık görülen yaralanma yerlerinden biridir. Ayrıca, ayak bileği yaralanması öyküsü, osteoartrit geliştirme riskinin artması, eklem instabilitesi ve düşük fiziksel aktivite seviyesi ile ilişkilidir. Ayak bileği sakatlığı geçiren kişilerin gelecekte ayak bileği sakatlığı geçirme olasılığı, daha önce ayak bileği sakatlığı geçirmemiş olanlara göre üç kat daha fazladır. Ayak bileği sakatlıklarının yaklaşık %87'si sakatlık nedeniyle izinle sonuçlanır ve ayak bileği burkulması başına ortalama izin süresi yaklaşık 15 gündür. Bu nedenle, futbolcular arasında ayak bileği sakatlıklarının önlenmesi, komplikasyonlarda ve sağlık hizmetleri ile sosyal maliyetlerde büyük azalmalar sağlama potansiyeline sahiptir. Temassız ayak bileği yaralanmaları, futbolculardaki tüm ayak bileği yaralanmalarının %33 ila %64'ünü temsil eder. Denge, nöromüsküler kontrol ve propriosepsiyon, temassız ayak bileği yaralanmaları için içsel risk faktörleri olarak önerilmiştir.Futbolcular arasında ayak bileği yaralanmalarının sıklığı üzerinde denge eğitimi egzersizlerini içeren yaralanma önleme programlarının etkisi oldukça önemlidir. Yapılan meta-analizle randomize çalışmaların sistematik incelemesi ile bu alanda önemli veriler elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sporcu Yaralanmaları, Fizyoterapi, Ayak Bileği Sakatlığı.

GİRİŞ

Sporda yaralanma ile ilgili yapılan birkaç sistematik incelemede, denge eğitiminin sporda genel olarak ve özellikle futbolda ayak bileği yaralanmalarının önlenmesi üzerindeki etkisine dair bazı göstergeler bildirilmiştir (1-5). Genel olarak sporda, Hübscher ve ark. nöromüsküler eğitim programlarının yaralanma insidansı üzerindeki etkisini değerlendirmiştir (2). Denge eğitimini içeren çoklu müdahale programlarının birleştirilmiş sonucu, alt ekstremite yaralanmalarında %39 ve ayak bileği burkulma yaralanmalarında %50 oranında azalma olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda denge eğitiminin tek başına birleştirilmiş sonucu ayak bileği burkulma yaralanmaları riskini azalttığı ifade edilmektedir (2). Ancak, bu

meta-analizlerin her biri yalnızca iki çalışmaya dayanmaktadır. Daha sonraki sistematik bir inceleme (3), denge eğitiminin çeşitli sporlarda ayak bileği burkulmalarını azalttığını ve ayrıca eklem pozisyon hissini, postüral salınımı ve dinamik nöromüsküler kontrolü iyileştirdiğini doğruladı. Özellikle futbolda, Ojeda ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik inceleme futbolcularda alt ekstremite yaralanmalarını önlemek için hangi müdahalelerin kullanıldığını araştırmıştır (4). Müdahaleler proprioseptif nöromüsküler fasilitasyon (PNF), denge eğitimi ve postüral kontrol eğitimini içeriyordu. Al Attar ve ark., futbolda Fédération Internationale de Football Association (FIFA) yaralanma önleme programlarının önleyici etkisini araştıran sistematik incelemelerin ve meta-analizlerin sistematik bir genel bakışını yayınladı. FIFA11 ve FIFA111'i içeren FIFA programları, diğer bileşenlerin yanı sıra denge egzersizini içerir. Bu genel bakış, FIFA programlarının etkisini inceleyen meta-analizli dört sistematik inceleme buldu; FIFA111 veya karma FIFA yaralanma önleme programlarının genel yaralanma riski veya alt ekstremite yaralanma riski üzerindeki etkisini incelediklerinde bu incelemeler arasında sürekli olarak olumlu sonuçlar vardı. Özellikle ayak bileği yaralanmaları üzerindeki etkiler bildirilmedi. Birkaç randomize kontrollü çalışma, denge egzersizlerinin futbol oyuncularında ayak bileği yaralanmalarının sıklığı ve şiddeti üzerindeki etkinliğini değerlendirmiştir (4–6). Bir çalışma, ayak bileği yaralanmalarının sıklığının deney grubunda kontrol grubuna kıyasla azaldığını belirtmiştir, iki çalışma ise her iki yönde de sıklık oranı için klinik olarak ilgili etkiler olabileceğini göstermiştir (6,7). Bu çalışmalar arasındaki tutarsız bulgular göz önüne alındığında, futbolla ilişkili ayak bileği yaralanmalarını önlemede denge eğitimi egzersizlerini içeren yaralanma önleme programlarının rolünün değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak, önceki incelemelerin hiçbiri, denge eğitimi içeren yaralanma önleme programlarının ayak bileği yaralanmalarını azaltmadaki etkisini tek başına değerlendirmemiştir.

Denge Eğitimi Egzersizi

Rastgele kontrollü dokuz deneme tek başına veya bir yaralanma önleme programının parçası olarak yapılan denge egzersizlerinin futbolcularda ayak bileği yaralanmaları riskini azaltmada çok etkili olduğuna dair güçlü kanıtlar ortaya koymuştur. Mevcut meta-analizin ana sonucu, maruziyete dayalı ayak bileği görülme oranlarıydı ve analiz, denge eğitimi egzersizlerini içeren yaralanma önleme programlarının, toplam maruziyet saatlerine göre futbolcularda ayak bileği yaralanmaları riskini %36 oranında azalttığını ortaya koydu. Denge eğitimi egzersizlerini içeren yaralanma önleme programlarının denemeleri iki alt gruba ayrıldı: FIFA 111 yaralanma önleme programının denemeleri bir grup oluştururken, nöromüsküler eğitim veya denge eğitimini tek başına içeren çalışmalar belirli denge eğitimi alt grubuna dahil edildi. FIFA 111 yaralanma önleme programı ve özel denge eğitimi

programları sırasıyla %36 ve %41 oranında ayak bileği yaralanması azaltımı gösterdi. Bu, 2015 yılında Al Attar ve ark. tarafından yürütülen ve futbolla ilgili yaralanmaları azaltmada FIFA yaralanma önleme programlarının etkinliğini araştıran meta-analizle tutarlıdır. Birkaç meta-analiz, yalnızca futbol değil, farklı sporlar arasında ayak bileği yaralanmalarının görülme sıklığını azaltmada proprioseptif ve denge eğitimi egzersizlerinin etkinliğini araştırmıştır (2). Bellows ve ark. tarafından meta-analizle yapılan sistematik bir inceleme, farklı sporlardaki rekabetçi sporcularda ayak bileği yaralanmalarının görülme sıklığını azaltmada ayak bileği desteği ve denge eğitiminin etkisini değerlendirmek için sekiz randomize kontrollü çalışmayı içermektedir. Bellows ve ark. (23), 3.577 katılımcının analizine dayanarak, denge eğitimi yapan sporcuların, herhangi bir müdahale almayan kontrol gruplarına kıyasla ayak bileği burkulmalarında %46 oranında azalma olduğunu bildirdi (RR 0,54, %95 CI 0,29 ila 0,90). Ayrıca, de Vasconcelos ve ark.25, sporcular arasında ayak bileği burkulmalarını azaltmada denge eğitiminin etkinliğini araştırmak için beş tanesi niceliksel analize dahil edilen farklı dillerde 12 randomize kontrollü denemeyi içeren sistematik bir inceleme ve meta-analiz yürüttü. 1.606 katılımcının analizine dayanarak denge eğitiminin ayak bileği burkulması insidansını kontrol grubuna kıyasla %38 oranında artırdığını buldular (2). Schiftan ve ark. tarafından yapılan yedi randomize kontrollü çalışmanın bir başka meta-analizi (24), ayak bileği yaralanması geçmişi olan veya olmayan farklı spor popülasyonlarında ayak bileği burkulmalarının insidansını azaltmada proprioseptif eğitimin etkinliğini araştırdı. Daha önceki ayak bileği yaralanması geçmişinden bağımsız olarak, proprioseptif eğitime katılan sporcuların ayak bileği burkulmalarının insidansında %35 oranında azalma olduğunu buldular; Sonuçlar, ayak bileği burkulması geçmişi olan ve burkulma olmayan katılımcıların alt grup analizinde benzerdi. Benzer konulardaki diğer tüm sistematik incelemeler, yaralanma oranları yerine ayak bileği yaralanmalarının sayısına dayanıyordu. Analizler, sporcuların maruz kalma süresini dikkate almadan, yaralanan katılımcı sayısına dayanıyordu. Olay oranı, sporcuların maruz kalma süresindeki değişiklikleri barındırabildiği ve yaralanma riskinin bir tahminini sağlayabildiği için spor araştırma çalışmalarında yaralanma olayının tercih edilen ve daha anlamlı ölçüsüdür; (10,26,45) ayrıca olası öngörücü faktörleri ve önleyici tedbirlerin etkinliğini incelemek için önemli bir temel sağlar. Araştırıcılar, çeşitli yaralanma önleme programlarının etkinliğini araştıran meta analizlerinde, sporcunun yaralanma riskinin oyuncunun maruz kalma süresinden etkilenebileceğini öne sürmüşlerdir. Sporcuların yaralanma riskinin sporlara maruz kalma miktarındaki artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (19,20). Bu nedenle, yaralanma önleme programlarının etkinliğini değerlendirmede sporcuların maruziyete dayalı insidans oranını kullanmak daha doğru ve güçlüdür. Alt grup analizleri, denge eğitimi egzersizlerini içeren yaralanma önleme programlarının erkek futbolcularda ayak bileği yaralanmalarını kadın

futbolculara göre azaltmada daha etkili olabileceğini öne sürmüştür. Sadece erkek katılımcıları içeren çalışmalar (4,25-28) sadece kadın katılımcıları içeren çalışmalarla karşılaştırıldığında, birleştirilmiş IRR'ler sırasıyla 0,58 (yani %42 azalma) ve 0,85 (yani %15 azalma) olmuştur. Sadece kadın katılımcılarla yapılan birleştirilmiş çalışmalarda tespit edilen ayak bileği yaralanmalarındaki %15'lik azalma, güven aralığının müdahalenin etkisiz olma olasılığını dışlamaması nedeniyle dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Her durumda, hem erkekleri hem de kadınları içeren üç çalışmanın birleştirilmiş sonuçları ayak bileği yaralanması riskinde %41'lik bir azalma gösterdi (5,17,19). Sonuç olarak, özellikle kadın sporcuların ayak bileği yaralanması geçirme riski erkeklerden daha yüksek olduğu için, denge eğitimi egzersizlerini içeren yaralanma önleme programlarının kadın futbolcularda ayak bileği yaralanmalarını azaltma etkisini araştırmak için daha fazla araştırma çalışması gereklidir.

Eğitim Seansları

Haftada iki ila üç kez 6 ila 12 ay boyunca eğitim seansları gerçekleştirildiğinde (5,15-20). Önleyici bir etki elde etmek için, eğitim seansını haftada bir kereden fazla en az 10 dakika,24 3 ila 12 ay boyunca gerçekleştirmenin gerekli olduğu varsayılmıştır (2,18-23) daha fazla seansın ekstra faydalar sağlayacağı hesaba katılarak. Yaralanma önleme programlarına uyum düzeyi yaralanma oranlarını etkiler. İki çalışmanın bulguları uyum arttığında yaralanma riskinin azaldığını; bu nedenle uyumun önleme programının etkinliğini etkileyebileceğini göstermiştir. Bu nedenle, yazarların katılımcıların kullandıkları yaralanma önleme programlarına uyumları hakkında hiçbir bilgiye sahip olmadıklarını belirtmeleri nedeniyle bir çalışma bu incelemeden hariç tutulmuştur; ancak bulguları proprioseptif eğitimin ayak bileği insidans oranını azalttığını göstermiştir. Mevcut meta-analize dahil edilen çalışmalar, hedeflenen önleme programına düşük katılımcı uyumu bildiren bir çalışma hariç, kullanılan önleyici programlara orta ila mükemmel düzeyde uyum bildirdiler (7,21-23). Orta ila yüksek uyumluluğa sahip tüm çalışmalar, kullanılan önleme programına bakılmaksızın, deneysel grupta kontrol grubundan daha yüksek bir yaralanma azalması olduğunu ortaya koydu. Bununla birlikte, orta ila yüksek uyumluluğa sahip sadece dört çalışma, %60 ila %85 oranında futbolcularda ayak bileği yaralanmalarında önemli bir azalma olduğunu gösterdi (5,19-23). Bu nedenle, sporcuların uyumu ile yaralanma riskinin azalması arasındaki ilişkiye ilişkin önceki literatür ve mevcut bulgular arasındaki farklılıklar nedeniyle, uyumun futbolcular arasında ayak bileği yaralanması riskini azaltmak için denge eğitimi egzersizlerini içeren yaralanma önleme programlarının etkinliğini nasıl etkilediğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Sonuç olarak, bu, tek başına veya bir yaralanma önleme programıyla birlikte denge egzersizlerinin futbolcularda ayak bileği yaralanmalarında önemli bir azalmaya yol açtığını gösteren çalışmalar ve meta-analizler önemlidir. Ek olarak, erkek ve kadın futbolcular arasında ayak bileği yaralanmalarını önlemede denge eğitimi egzersizlerini içeren yaralanma önleme programlarının etkinliği önem kazanmaktadır. Sonuçlar, denge eğitimi egzersizlerini içeren yaralanma önleme programlarının uygulanmasının, uygulamayan takımlara kıyasla ayak bileği yaralanma oranlarını %36 oranında azaltabileceğini göstermiştir. Bu bulgular, paydaşlara futbol oyuncuları için ayak bileği yaralanmalarının önleyici bir önlemi olarak denge eğitiminin uygulanması konusunda yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Al Attar WSA, Alshehri MA. A meta-analysis of meta-analyses of the effectiveness
of FIFA injury prevention programs in soccer. Scand J Med Sci Sports. 2019;29:1846–
1855.
2. Hübscher M, Zech A, Pfeifer K, Hänsel F, Vogt L, Banzer W. Neuromuscular training
for sports injury prevention: a systematic review. Med Sci Sports Exerc.
2010;42:413–421.
3. de Vasconcelos GS, Cini A, Sbruzzi G, Lima CS. Effects of proprioceptive training on
the incidence of ankle sprain in athletes: systematic review and meta-analysis. Clin
Rehabil. 2018;32:1581–1590.
4. Ojeda ÁCH, Sandoval DAC, Barahona-Fuentes GD. Proprioceptive training methods
as a tool for the prevention of injuries in football players: a systematic review. Arch
Med Deporte. 2019;36:173–180.
5. Engebretsen AH, Myklebust G, Holme I, Engebretsen L, Bahr R. Prevention of injuries
among male soccer players: a prospective, randomized intervention study
targeting players with previous injuries or reduced function. Am J Sports Med.
2008;36:1052–1060.
6. Emery C, Meeuwisse W. The effectiveness of a neuromuscular prevention strategy
to reduce injuries in youth soccer: a cluster-randomised controlled trial. Br J Sports
Med. 2010;44:555–562.
7. Foss KDB, Thomas S, Khoury JC, Myer GD, Hewett TE. A school-based neuromuscular
training program and sport-related injury incidence: a prospective randomized

controlled clinical trial. J Athl Train. 2018;53:20–28.
8. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred
reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P)
2015 statement. Syst Rev. 2015;4:1.
9. Sterne JA, Savovi c J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a
revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366,
14898.
10. Armijo-Olivo S, da Costa BR, Cummings GG, Ha C, Fuentes J, Saltaji H, et al. PEDro or
Cochrane to assess the quality of clinical trials? A meta-epidemiological study. PloS
one. 2015;10:e0132634.
11. Caine D, Maffulli N, Caine C. Epidemiology of injury in child and adolescent sports:
injury rates, risk factors, and prevention. Clin Sports Med. 2008;27:19–50.
12. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in metaanalyses.
BMJ. 2003;327:557–560.
13. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a
simple, graphical test. BMJ. 1997;315:629–634.
14. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for
publication bias. Biometrics. 1994;50:1088–1101.
15. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of
testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. Biometrics. 2000;56:
455–463.
16. Fuller CW, Ekstrand J, Junge A, Andersen TE, Bahr R, Dvorak J, et al. Consensus
statement on injury definitions and data collection procedures in studies of football
(soccer) injuries. Scand J Med Sci Sports. 2006;16:83–92.
17. Al Attar WSA, Soomro N, Sinclair PJ, Pappas E, Sanders RH. Effect of injury prevention
programs that include the Nordic hamstring exercise on hamstring injury
rates in soccer players: a systematic review and meta-analysis. Sports Med.
2017;47:907–916.
18. McGuine TA, Keene JS. The effect of a balance training program on the risk of ankle
sprains in high school athletes. Am J Sports Med. 2006;34:1103–1111.
19. Soligard T, Myklebust G, Steffen K, Holme I, Silvers H, Bizzini M, et al. Comprehensive
warm-up programme to prevent injuries in young female footballers:
cluster randomised controlled trial. BMJ. 2008;337:a2469.
20. Owoeye OB, Akinbo SR, Tella BA, Olawale OA. Efficacy of the FIFA 111 warm-up
programme in male youth football: a cluster randomised controlled trial. J Sports
Sci Med. 2014;13:321–328.

21. Silvers-Granelli H, Mandelbaum B, Adeniji O, Insler S, Bizzini M, Pohlig R, et al.
Efficacy of the FIFA 111 injury prevention program in the collegiate male soccer player. Am J Sports Med. 2015;43:2628–2637.
22. Al Attar WSA, Soomro N, Pappas E, Sinclair PJ, Sanders RH. Adding a post-training
FIFA 111 exercise program to the pre-training FIFA 111 injury prevention program reduces injury rates among male amateur soccer players: a cluster-randomised trial. J Physiother. 2017;63:235–242.
23. Rössler R, Junge A, Bizzini M, Verhagen E, Chomiak J, Meyer T, et al. A multinational
cluster randomised controlled trial to assess the efficacy of '111 Kids': a warm-up programme to prevent injuries in children's football. Sports Med. 2018;48:1493–1504.

Halk Sağlığı Açısından Elektronik Sigara Kullanımı

Fatmanur ÇEÇEN[1]

[1]Öğr. Gör.; Tarsus Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik Pr. fatmanurguvenc@tarsus.edu.tr ORCID No: 0000-0003-1882-457X

ÖZET

21. yy ile birlikte birçok alanda meydana gelen değişimler insanları hayrete düşürmüştür. En küçük alanlara dahi sirayet eden bu değişimin arkasındaki en büyük faktör hiç kuşkusuz teknolojik gelişimlerdir. Teknolojik gelişmelerle birlikte her alanda bir farklılaşma ve değişme ortaya çıkmıştır. Bu değişimin etki ettiği alanlardan biri de tütün ve tütün ürünlerindir. Küresel olarak yaygın bir şekilde bilinen sigara, teknolojik hamlelerle görünümü değiştirilmiştir. Yeni bir görünüm kazanan sigara elektronik bir hale bürünmüştür. Elektronik sigara esas olarak alışılagelmiş sigaradan çok da farklı değildir. İçerisinde barındırdığı kimyasal maddeler insan sağlığına olumsuz etki eden ve onların yaşam kalitesini düşüren bir özellik taşımaktadır. Kullanıcıların dikkatini çeken bu yeni sigara formu taşınabilmesi ve kullanılmasının kolaylığından dolayı kullanıcıların ilgisini üzerine çekmeyi başarmıştır. Bunun yanında küresel bağlamdaki pazarlama hamlelerinin de insanlarda bir karşılık bulması elektronik sigaranın yayılımını arttırarak kullanıcı sayısını arttırmıştır. Şekilsel olarak alışılagelmiş sigara formuna göre daha zararsız olarak algılanması da elektronik sigaranın popülaritesini arttırmıştır. Fakat elektronik sigara göründüğü ve algılandığı kadar pek de masum olmamakla birlikte insanlarda çeşitli problemlerin oluşmasına sebep olabilmektedir. Elektronik sigara tıpkı klasik formundaki gibi sağlık üzerinde ciddi hasarlar oluşturabilmekte ve insanları bağımlı bir hale getirebilmektedir. Böylesi sonuçlara yol açabilen bir tür olan elektronik sigara, araştırmacıların da dikkatini çekmiş ve üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sigara, Elektronik Sigara, Halk Sağlığı.

GİRİŞ

Tütün ve tütün ürünleri insan sağlığı üzerinde onarılamayacak sonuçlar oluşturan bir özellik taşımaktadır. Bu ürünlerin tüketimi insanlık tarihi bağlamında çok eskiye dayanmaktadır (Çeçen ve Güvenç 2023: 154). Sigara, her yıl dünya çapında yaklaşık 8 milyondan fazla insanın ölümüne sebebiyet vermektedir. Bu sayı içerisinde 7 milyondan fazla insanın ölümüne doğrudan etki etmektedir (Who 2023: 34). Sigara, içerisinde bulundurduğu maddelerden dolayı kullanıcılar üzerinde bağımlılık etkisi oluşturmaktadır. Bu bağımlılığın görülmesindeki en büyük etken nikotine aittir. Nikotin kaynaklı bağlılık özellikle gelişmekte olan ülkelerde artış göstermekte ve bu ülkeler içerisindeki ergen nüfusta daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Nikotin ve diğer bileşenlerden kaynaklı sigara bağımlılığı ergen ve genç nüfus üzerinde sağlık açısından da derin izler oluşturabilmektedir (Dani and Harris 2005: 1645; Chaloupka 1991: 722). İnsanların sağlıklarını etkileyen

sigara bağımlılığı, kuşkusuz birçok sebeple de ilişkilidir. İnsanların eğitim düzeyleri, sosyoekonomik statüleri, maddi gelirleri, yaşadıkları yer vb. gibi etmenler sigara bağımlılığına etki etmektedir (Addicott 2020: 129). Sigara bağımlılığı 2020 itibariyle küresel bağlamda yetişkinler çerçevesinde %32,6 olarak tespit edilmiştir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde sigara kullanımında azalmalar görülürken, sosyoekomik düzeyi düşük olan ülkelerde bu oranın yüksek olduğu tespit edilmiştir (Dai et all. 2021: 129). İnsanlarda ölüme varabilecek neticelere yol açan sigara üzerinde dikkatle durulması gereken alanlardan biridir. Günümüzde sigara alışılagelmiş formunun dışında farklı şekillerde tüketiciye sunulmaktadır. Bunlar arasında en yaygın olanı elektronik sigaradır. Bir sonraki başlıkta elektronik sigara kavramı ele alınacak olup detaylı bilgi verilmeye çalışılacaktır.

Elektronik Sigara

Günümüzde gelişen teknoloji her alanda kendini hissettirmektedir. Alışılagelen ürünlerin formları farklılaşmakta ve kullanım alanları da şekillenmektedir. Sigara da bu farklılaşmadan payına düşeni almaktadır. Sigaranın değişik bir türü olan elektronik sigara da bunun bir örneğidir. Elektronik sigaralar gliserin, nikotin ve tatlandırıcı maddeleri ısı vasıtasıyla buhara dönüştürerek kullanıcıya aerosol sunan bir cihazdır. Bu cihaz 2000'li yılların başında Çinli bir eczacı olan Hon Lik tarafından bulunmuştur (Grana, Benowitz and Glantz 2014: 1972; Breland et al., 2017: 5). Bu tarihten itibaren elektronik sigara peyder pey yayılmaya başlanmıştır. Bu sigara türü 2007 yılında ABD'de tanıtılmıştır. Tanıtımı gittikçe artan bu sigara türü gençler arasında da gözle görülür bir şekilde yükseliş göstermiştir (MacDonald and Middlekauff 2019: 159). Günümüzde elektronik sigaralar kullanıcılara tütünsüz nikotin veren cihazlar olarak pazarlanmaktadır (Trtchounian, Williams and Talbot 2010: 905). Piyasaya bu şekilde pazarlanan elektronik sigaralar içerisinde barındırdıkları kimyasal maddelerden dolayı çıkarmış oldukları aerosol, bir nevi sigara dumanını taklit etmektedir (Pauly, Li and Barry 2007: 357). Böylesi özelliklere sahip olan elektronik sigara, kullanıcılar tarafından da ilgi görmekte olup popülaritesi gün geçtikçe artış göstermektedir (Cheng, 2014: 11). Elektronik sigara kullanımının popülaritesinin artması durumu beraberinde pek çok şeyi de getirmektedir. İkinci el sigara içiciliği bunun en temel örneğidir. Genel anlamda pasif içicilik olarak da adlandırılan ikinci el sigara içiciliği, sigara ve türevlerini kullanmayan bireylerin bu maddelerden çıkan dumana maruz kalması durumudur. İkinci el sigara içiciliği de insanlar üzerinde başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere çok çeşitli hastalıklara davetiye çıkarabilmektedir (Callahan-Lyon, 2014: 36: Barnoya and Glantz 2005: 2684). İkinci el sigara içiciliğine karşı çoğu otoriteler önlem almış olsalar da bu durum küresel bağlamda bir problem olarak değerlendirilmektedir (Öberg et al., 2011: 144).

Sigara ve türevleri insan sağlığı üzerinde çeşitli hastalıkların görülmesinde ve sonucu ölüme varabilecek durumların ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Elektronik sigarada içerisinde barındırdığı kimyasal maddelerden dolayı insanlarda bu rahatsızlık ve hastalıkların görülmesinde etkin rol oynayabilmektedir. Elektronik sigara içeriğinde birçok zehirli maddeyi içermektedir (Goniewicz et al., 2014: 134). Araştırmacıların gerçekleştirdikleri çalışmalar neticesinde sigara ve türevlerinin barındırdıkları maddelerin başta akciğer kanseri olmak üzere kanser türlerine sebep olabilecekleri ortaya konmuştur (Tang et al., 2019: 21727). Literatürde gerçekleştirilen bir çalışmada sigara, e-sigara ve diğer tütün ürünü kullanan bireylerde kanser hastalıklarının görülme dinamiği oldukça yüksek olarak tespit edilmiştir (Salloum et al., 2019: 16). Elektronik sigara kanser hastalığı dışında insanlarda solunum sistemi, gastrolojik sistem, nörolojik sistem, bağışıklık sistemi hastalıkların görülmesine sebep olur. Ayrıca elektronik sigaradan oluşabilecek kazaların verebileceği hasarlar ve nikotin zehirlenmelerine de sebep olabilmektedir (Hua and Talbot 2016: 171-174). İnsanlar üzerinde böylesine ciddi hastalıklara sebep olan bir madde ile mücadele etmek ve bunu bırakmaya yönelik adımlar atmak kaçınılmaz bir hal almaktadır. Öncelikli olarak elektronik sigara ve diğer tütün ürünleri türevleri ile mücadele etmek insan sağlığı açısından önem teşkil etmektedir.

Elektronik Sigara ile Mücadele Yöntemleri

İnsan sağlığında olumsuz etkiler oluşturan ve sonunda ölüme dahi götürebilen sigara ile mücadele etmek gerek bireysel gerek toplumsal çerçevede önemlidir. Hal böyleyken tütün ürünlerinin hepsiyle mücadele etmek göz ardı edilemeyecek bir mesele olarak karşımıza çıkmaktadır. Tütün ürünlerinin güncel formlarından birisi olan elektronik sigara, görünüş itibariyle her ne kadar zararsız gibi görünse de potansiyel olarak oluşturabilecek olumsuz etkileri dikkate alındığında sonuna kadar mücadele edilmesi gereken bir alan olarak kendisini göstermektedir. Yukarıda tütün ve tütün ürünlerinin formlarının olumsuz etkilerinden yola çıkarak bu ürünleri bırakma yöntemleri araştırılmalıdır. Tütün ve türevlerini bırakma yöntemleri için izlenecek yöntemler, bu ürünlerin çeşitlerinin tamamı için geçerli olduğunu söyleyebilmemiz mümkündür.

Tütün ve tütün ürünlerinin güncel formu olan elektronik sigara ile mücadelede çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tavsiye edilen yöntemlerden birisi 5A ve 5R yöntemidir. Bu yöntemler şekil 1 ve şekil 2 ‘de gösterilmiştir (Who 2014: 11).

Şekil 1. 5A Modeli

5A stratejisinin ilki ask ile sigara içen bireyin sigara kullanımı hakkında soru sorma hedeflenir. Advise adımı ile sigara kullanan bireylere bu ürünleri kullanmayı bırakması yönünde telkinlerde bulunmak hedeflenmektedir. Asses adımı ile sigara ve türevlerini kullananların kararlık düzeyini değerlendirme hedeflenmekteyken, assist adımı ile sigara kullanan bireylere yardım etmek ve bunun için yol gösterme amaçlanmaktadır. Stratejinin son adımı olan arrange ile de sigara ve türevlerini kullanan bireylerin kullanımı bıraktıktan sonraki durumunu izleme hedeflenmektedir. Bahsi geçen tüm bu stratejik adımlar bir uzman tarafından yerine getirilmelidir.

Şekil 2. 5R Modeli

5R stratejisinin relevance aşaması ile sigara ve türevini kullanan bireylerin hususi durumlarını değerlendirmek amaçlanmaktadır. Risks aşaması ile sigara kullanıcılarına uzun ve kısa vadeli oluşabilecek risklerden bahsedilmek hedeflenirken rewards aşaması ile de tütün ve türevini kullanan kullanıcılara bu ürünlerden vazgeçmesi halinde kazanımlarında bahsedilmek amaçlanmaktadır. Bir sonraki aşama olan roadblocks ile de kullanıcılara tütün ve türevleri ürünlerden vazgeçmesine neden olan sebeplerin derinlemesine anlatılması amaçlanırken son aşama olan repetition ile de kullanıcılara belli periyotlarla görüşmeler sağlanarak tütün ve türevleri ürünlerden vazgeçmesine yönelik motive edici yönlendirmelerin yapılması amaçlanmaktadır. 5R stratejisi de tıpkı 5A stratejisi gibi alanında uzman kişilerce gerçekleştirilmesi gerekmektedir.
Sigara bırakmada kullanılan bir başka tedavi yöntemleri de farmakolojik esaslı yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tedavi yöntemlerini; nikotin replasmanı tedavisi, nikotin bandı, nikotin sakızı, nikotin inhaler, nikotin nazal sprey ve nikotin pastili olarak sıralanmaktadır (Mitrouska, Bouloukaki and Siafakas 2007: 224-226). Sıralanan farmakolojik yöntemleri aşağıdaki gibi kısaca açıklayabilmemiz mümkündür;

- Nikotin replasmanı tedavisi: nikotini bıraktırmada kullanılan en yaygın yöntem olan nikotin replasmanı tedavisi yöntemi, tütün ürünlerini kullanan bireylere eksik olan motivasyon desteği sağlayarak vücudunun alması gereken nikotin miktarını düzenleyen bir farmakolojik yöntemdir (Patel et al., 2010: 25).
- Nikotin bandı: sigara kullanan bireylerin nikotin ihtiyaçlarını düzenleyen bir tedavi yöntemidir. Cilt üzerine uygulanan bu yöntem, uygulandığı bölge üzerinde kaşıntı, kızarıklık gibi etkiler oluşturabilmektedir (Taş, 2022: 22).
- Nikotin sakızı: sigara kullanıcıların, sigarayı bırakması için uzmanlarca reçetelenen bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. 2-4 mg'lık formları olan bu ürün kullanıcı tarafından çiğnenerek vücuda gerekli olan nikotini yavaş bir şekilde bırakmaktadır (Hughes, 1984: 2855). Böylelikle sigara kullanıcıları vücut için gerekli olan nikotin ihtiyacını bu şekilde karşılayarak sigaradan uzaklaşması sağlanır.
- Nikotin inhaler: Nikotini plastik bir tüpe benzer yapıdan bireye oral yolla ileten bir yöntem olan bu yöntem şekil itibariyle sigara içmeye benzemektedir. Sigara kullanıcıların ihtiyaç duydukları nikotin gereksinimlerinin bu şekilde karşılanması bireyi sigaradan uzaklaştırarak zamanla vazgeçmeye doğru yöneltmektedir (Hjalmarson 1997: 1721).
- Nikotin nazal sprey: sigara kullanan bireyler içerisinde özellikle de yetişkinler kullanıcılarda en etkili yöntem olarak

karşımıza çıkan nikotin nazal sprey, kullanıcıların burunlarından sıkılarak kullanılır (Rubinstein et al., 2008: 595). Vücudun ihtiyaç duyduğu nikotini sağlayan bu yöntem sigara bıraktırmada başarı sağlamaktadır.

- Nikotin pastili: sigara bıraktırmada etkili bir farmakolojik yöntem olan nikotin pasitli, bireylerin sigara içme isteğini azaltan ve nikotin yoksunluklarını gideren bir özellik taşımaktadır. Yapılan araştırmalarda nikotin pastilini düzenli bir şekilde kullanan bireylerde, sigaradan kurtulma başarısının arttığına ulaşılmıştır (Shiffman 2007: 809). Farmakolojik bir yöntem olan bu metot uzman kişiler tarafından uygulanması önem arz etmektedir.

Sigara bırakma yöntemleri ve içerikleri hakkında ifade edilen bilgiler göz önüne alındığında çeşitli şekillerin mevcut olduğu görülmektedir. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemlerden hangisinin kullanıcıya uygulanacağına bir uzmanın karar vermesi oldukça önemlidir. Bu yöntemlerin neden olabileceği olumsuz etkilerin ortadan kaldırılmasına yönelik müdahalelerin yapılabilmesi ve başarılı sonuca daha hızlı ulaşabilmek için bir uzman rehberliği olmazsa olmaz niteliktedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

İnsanlar tarafından tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı alışkanlık seviyesinde seyreden ve zaman içerisinde bağımlılığa dönüşmüş bir hale bürünmüştür. Bu alışkanlığın beraberinde getirdiği pek çok olumsuz durum mevcuttur. Öyle ki insan sağlığı üzerinde çeşitli hastalıkların gelişmesini tetikleyen ve onarılmaz hasarlara yol açabilmektedir. Sebep olabilen bu hasarlar insanların ölümüne dahi neden olabilmektedir. Çeşitli sebeplerden dolayı sigara kullanan bireylerin bu alışkanlıklarından vazgeçmesi hayatları adına büyük önem taşımaktadır.

Teknolojide meydana gelen değişimler alışılagelen durumların şeklinin ve formatının değişmesine sebep olmuştur. Bu durumdan payına düşeni sigara da almıştır. Sigara, teknolojik gelişimle birlikte elektronik formata bürünmüş ve bilinen formunun dışına çıkarılarak dikkatleri üstüne çekmeyi başarmıştır. Elektronik sigara yapısı itibariyle klasik sigaradan daha az zararlı olarak algılanmış ve kendisine kullanım alanı bulmuştur. Oysaki elektronik sigaranın içerisinde var olan kimyasal maddelerin insan sağlığı üzerinde kısa ve uzun vadedeki etkileri göründüğü kadar masum değildir. İnsanların yaşam kalitelerini etkileyerek onların sağlık hallerini olumsuz etkilediği, kalıcı hasarlara sebep olabileceği ve ölüme dahi götürebilecek durumların gelişimine davetiye çıkarabileceği gerçeği unutulmamalıdır. Hal böyleyken böylesi sonuçlara yol açabilme ihtimali olan bu durumla mücadele etmek

önem teşkil etmektedir. Bu doğrultuda sigara ve türevleri ile mücadele yöntemlerine girişilmelidir. Hükümetler, ulusal ve uluslararası kuruluşlar bu durumla mücadele etmek için çeşitli çözüm yöntemleri aramaktadırlar. Üretilen çözüm yöntemleriyle kalıcı bir sonuca ulaşmak amaçlanmaktadır. Tütün ve tütün ürünleriyle mücadele asla göz ardı edilmemesi gereken ve sonuna kadar mücadele edilmesi gereken bir alan olarak ele alınmalıdır. Bu ürünlerle mücadelede başarıya ulaşmak en başta bireysel sonra da toplumsal ölçekte maddi ve manevi birçok kazanımı beraberinde getirecektir. İnsan ve toplum sağlığını kötü yönde etkileyen tütün-tütün ürünleriyle mücadele küresel, bölgesel ve yerel çapta sürdürülmelidir. Küresel otoriteler, hükümetler, sivil toplum örgütleri, toplum ve bireyler de üzerine düşen rolleri eksiksiz olarak yerine getirmelidir.

REFERANSLAR

Addicott, M. A. (2020). Tobacco addiction: cognition, reinforcement, and mood. In *Cognition and addiction* (pp. 129-141). Academic Press.

Barnoya, J., & Glantz, S. A. (2005). Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation*, *111*(20), 2684-2698.

Breland, A., Soule, E., Lopez, A., Ramôa, C., El-Hellani, A., & Eissenberg, T. (2017). Electronic cigarettes: what are they and what do they do?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1394*(1), 5-30.

Callahan-Lyon, P. (2014). Electronic cigarettes: human health effects. *Tobacco control*, *23*(suppl 2), ii36-ii40.

Chaloupka, F. (1990). Rational Addictive Behavior and Cigarette Smoking. *Journal of Political Economy*, 99, 722 - 742. https://doi.org/10.1086/261776.

Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. Tob Control. 2014 May;23 Suppl 2(Suppl 2):ii11-7. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051482. PMID: 24732157; PMCID: PMC3995255.

Çeçen, Z., & Güvenç, F. (2023). Halk Sağlığı Açısından Sigara Bağımlılığı ve Mücadele Yöntemleri: Küresel Düzeyde Karşılaştırmalı Bir Analiz. Çiçek, H. (ed.) (2023). Sağlık Bilimleri Araştırması: Temel Tıp. Özgür Yayınları. DOI: https://doi.org/10.58830/ozgur.pub76

Dai, X., Gakidou, E., & Lopez, A. D. (2022). Evolution of the global smoking epidemic over the past half century: strengthening the evidence base for policy action. *Tobacco control*, *31*(2), 129-137.

Dani, J., Harris, R., & In, J. (2005). Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. *Nature Neuroscience*, 8, 1465-1470. https://doi.org/10.1038/nn1580.

Goniewicz, M. L., Knysak, J., Gawron, M., Kosmider, L., Sobczak, A., Kurek, J., ... & Benowitz, N. (2014). Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tobacco control*, *23*(2), 133-139.

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

Hjalmarson, A., Nilsson, F., Sjöström, L., & Wiklund, O. (1997). The nicotine inhaler in smoking cessation. *Archives of Internal Medicine*, *157*(15), 1721-1728.

Hua, M., & Talbot, P. (2016). Potential health effects of electronic cigarettes: a systematic review of case reports. *Preventive medicine reports*, *4*, 169-178.

Hughes, J. R., & Miller, S. A. (1984). Nicotine gum to help stop smoking. *Jama*, *252*(20), 2855-2858.

MacDonald, A., & Middlekauff, H. R. (2019). Electronic cigarettes and cardiovascular health: what do we know so far?. *Vascular health and risk management*, 159-174.

Mitrouska, I., Bouloukaki, I., & Siafakas, N. M. (2007). Pharmacological approaches to smoking cessation. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, *20*(3), 220-232.

Öberg, M., Jaakkola, M. S., Woodward, A., Peruga, A., & Prüss-Ustün, A. (2011). Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *The lancet*, *377*(9760), 139-146.

Patel, D. R., Feucht, C., Reid, L., & Patel, N. D. (2010). Pharmacologic agents for smoking cessation: A clinical review. *Clinical pharmacology: advances and applications*, 17-29.

Pauly, J., Li, Q., & Barry, M. B. (2007). Tobacco-free electronic cigarettes and cigars deliver nicotine and generate concern. *Tobacco Control*, *16*(5), 357-357.

Rubinstein, M. L., Benowitz, N. L., Auerback, G. M., & Moscicki, A. B. (2008). A randomized trial of nicotine nasal spray in adolescent smokers. *Pediatrics*, *122*(3), e595-e600.

Salloum, R. G., Huo, J., Lee, J. H., Lee, J., Dallery, J., George, T., & Warren, G. (2019). Tobacco and E-cigarette use among cancer survivors in the United States. *PloS one*, *14*(12), e0226110.

Shiffman, S. (2007). Use of more nicotine lozenges leads to better success in quitting smoking. *Addiction*, *102*(5), 809-814.

Tang, M. S., Wu, X. R., Lee, H. W., Xia, Y., Deng, F. M., Moreira, A. L., ... & Lepor, H. (2019). Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(43), 21727-21731.

Taş D. Çocuk ve ergenlerde tütün bağımlılığı tedavisi. Acar T, editör. Tütün Bağımlılığı ve Tedavisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.17-24.

Trtchounian A, Williams M, Talbot P. Conventional and electronic cigarettes (e-cigarettes) have different smoking characteristics. Nicotine Tob Res. 2010 Sep;12(9):905-12. doi: 10.1093/ntr/ntq114. Epub 2010 Jul 19. PMID: 20644205.

Who 2014. Toolkit for delivering the 5A's and 5R's brief tobacco interventions in primary care. Geneva.

Who 2023. Who report on the global tobacco epidemic, 2023. Protect people from tobacco smoke.

Zebra Balığının Gıda ve Beslenme Alanında Kullanımı ve Önemi

Serim Tuna KOÇ[1]
Halime PEHLİVANOĞLU[2]

1-Dr Öğrencisi Trakya Üniversitesi/Fen Bilimleri Enstitüsü (Biyoteknoloji ve Genetik Anabilim Dalı), stunakoc@hotmail.com ORCID No: 0000-0002-6216-6351
2-Dr. Öğr. Üyesi Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü hpehlivanoglu@nku.edu.tr ORCID No: 0000-0003-3138-9568

ÖZET

Zebra Balığının Gıda ve Beslenme Alanındaki Önemi

Zebra balığı (*Danio rerio*), sazangiller (Cyprinidae) ailesine ait Güneydoğu Asya kökenli küçük boyutlu tropikal bir balıktır. Zebra balığı omurgalı canlıların gelişimini izlemek için son yıllarda popüler bir model organizma olarak ön plana çıkmakta olup, gelişimsel çalışmalar, temel biyomedikal araştırmalar, ilaç geliştirme ve translasyonel tıp çalışmaları için de mükemmel bir hayvan modeli haline gelmiştir. Zebra balığı insan genomuna %70 benzerliği ve genetik manipülasyonlara uygun yapısı, metabolik hastalıkların mekanizmalarının anlaşılmasında değerli bir araç sunar. Yüksek üreme kapasitesi, kısa nesil döngüsü, düşük maliyeti bakımı ve şeffaf embriyoları sayesinde geniş çaplı araştırmalar için ideal bir organizmadır.

Zebra balığı, gıda ve beslenme biliminde obezite, diyabet ve karaciğer hastalıkları gibi metabolik bozuklukların modellenmesinde sıkça kullanılır. Yüksek yağlı diyetlerle indüklenen obezite modellerinde, insülin direnci, abdominal yağlanma ve karaciğer steatozu gibi insan hastalıklarını başarıyla simüle eder. Bu modeller, lipid metabolizması ve genetik faktörlerin hastalık üzerindeki rollerini anlamada kritik bilgiler sunar. Ayrıca polifenoller gibi diyet takviyelerinin metabolik sağlık üzerindeki olumlu etkileri zebra balıkları üzerinde test edilmiştir. Zebra balığının embriyoları hızlı gelişim gösterir ve bu durum gıda, beslenme ve sağlık alanındaki araştırmalar için büyük bir avantaj sağlar. Bu bağlamda gıda ve beslenme kaynaklı, glikoz toleransı, lipid birikimi ve pankreas beta hücre fonksiyonlarının incelenmesinde yaygın olarak kullanılır. Diyabet, karaciğer hastalıkları ve diğer metabolik bozuklukların tedavisine yönelik yeni hedeflerin belirlenmesinde kritik bir rol oynar. Düşük maliyetli, bakımı kolay erişilebilirliği ve hızlı sonuç verme potansiyeli ile zebra balığı, gıda ve beslenme bilimi ile biyomedikal araştırmalar arasında köprü kuran benzersiz bir model organizmadır. Bu özellikleri sayesinde, obezite ve diyabet gibi kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için umut vadeder. Aynı zamanda toksikoloji çalışmalarında çevresel toksinlerin biyolojik etkilerinin anlaşılmasında da sıklıkla tercih edilir. İnsan sağlığına katkı sağlayan bu model organizma, araştırmalarda etkin bir araç olarak önemini sürdürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Zebra Balığı, Model Organizma, Obezite, Diyabet, Lipid Metabolizması.

GİRİŞ

Çeşitli hayvan türleri, biyomedikal araştırmaların ilerlemesini sağlamak için deneysel Hayvan modelleri, *in vitro* çalışmalar veya kemirgenlerle yapılan deneylerin sonuçlarının tutarlılığını ve geçerliliğini sağlamada kritik bir role sahiptir. Zebra balığı (Latince: *Danio rerio*, önceki adıyla *Brachydanio rerio*), biyomedikal araştırmalarda gelişim, genetik, bağışıklık, davranış, fizyoloji ve beslenme gibi alanlarda sıkça kullanılan bir model organizma haline gelmiştir. Kökeni Hindistan'ın kuzeyindeki Ganj Nehri ve kollarına dayanan bu küçük tropikal tatlı su balığı, günümüzde araştırma dünyasında giderek daha fazla ilgi görmektedir. Zebra balığının biyomedikal araştırmalarda kullanımı üzerine yapılan yayınların sayısı son yıllarda önemli bir artış göstermiştir (Howe vd., 2013; Dooley ve Zon, 2000).

Zebra balığının öne çıkan avantajları arasında tam olarak dizilenmiş genomu, genomunun kolayca manipüle edilebilmesi, yüksek üreme kapasitesi, kısa nesil süresi (yaklaşık 3 ay), hızlı embriyonik gelişim (24 saat) ve dış döllenme yer almaktadır (Lieschke ve Currie, 2007). Şeffaf embriyoları, embriyogenezin erken aşamalarından itibaren gelişim süreçlerinin detaylı bir şekilde incelenmesine olanak tanır. Döllenmeden sonraki 48 saat içinde zebra balığı embriyoları, kalp, bağırsak ve kan damarları dahil olmak üzere tamamlanmış organ sistemleri geliştirebilmektedir (Kimmel vd., 1995).

Zebra balığı, insan metabolik yapısına olan benzerliği nedeniyle gıda ve beslenme alanındaki araştırmalar için oldukça önemli bir model organizmadır. Beslenme ve gıda formülasyonlarının, hastalıkların ortaya çıkmasındaki rolü büyüktür. Özellikle beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkan obezite, diyabet ve bununla birlikte gelişen kardiyovasküler hastalıklar önem arz etmektedir.

Bunun yanı sıra, insan hastalıklarını modellemek amacıyla 10.000'den fazla protein kodlayan genin mutasyonu üretilmiş ve birçok transgenik zebra balığı hattı geliştirilmiştir (Santoriello ve Zon, 2012). Zebra balığının mevcut tür çeşitliliği, laboratuvar ortamında geniş ölçekli deneyler için uygun maliyetli ve pratik bir seçenek sunmaktadır (Lawrence, 2007).

Bu çalışmada, zebra balığının model organizma olarak özellikle gıda ve beslenme alanında, diyetle ilişkili hastalıklar, metabolik bozukluklar, karaciğer hastalıkları ve bağırsak hastalıklarının araştırılmasında bir biyomedikal model olarak kullanımını özetlemek amaçlanmıştır.

Zebra Balığının Genel Özellikleri

Zebra balığı (*Danio rerio,* Hamilton, 1822) Cyprinidae familyasının bir türüdür (Nelson, 1994). Bu familya 275 cinse ait 2000 balık türü ile temsil edilmekte olup Kuzey Amerika, Avrupa, Afrika ve Asya'da geniş bir

dağılıma sahiptir (Demirsoy, 1998; Fabacher ve Little, 2000). Zebra balıklarının (*Danio rerio*) bilimsel isimleri revizyondan geçmiştir. Bu balıklar ilk olarak Brachydanio cinsine dahil edilmiş, ancak daha sonra taksonomik değişikliklerle Danio cinsine taşınmıştır. Brachydanio rerio ismi 1981 yılında Danio rerio olarak değiştirilmiştir (Chu, 1981). Bilimsel model organizma olarak kullanılan zebra balığı türleri *Brachydanio rerio* veya *Danio rerio* olarak da bilinmektedir (Şekil 1, Şekil 2; Chu, 1981).

Şekil 1: *Danio rerio*

Şekil 2: *Brachidanio albolineatus*

Zebra Balığının Beslenmesi

Zebra balığının beslenmesi hem doğal ortamında hem de laboratuvar koşullarında sağlığı ve genel performansı açısından kritik bir öneme sahiptir. Doğal habitatlarında zebra balıkları, planktonlar, küçük omurgasızlar, algler ve bitkisel materyallerle beslenir. Bu geniş diyet çeşitliliği, balıkların enerji, protein, vitamin ve mineral gibi temel besin ihtiyaçlarının karşılanmasını kolaylaştırır. Laboratuvar koşullarında ise bu doğal beslenme alışkanlıkları, standartlaştırılmış diyetler veya canlı yemlerle taklit edilmeye çalışılır ((Lawrence ve Mason, 2012). Bu beslenme alışkanlıklarının hem doğal hem de yapay ortamlarda optimize edilmesi, zebra balıklarının büyüme, üreme ve genel sağlık durumlarının sürdürülebilirliği açısından önem taşır.

Laboratuvar koşullarında zebra balıkları genellikle şu diyet türleriyle beslenir:

Standart Referans Diyetler (SRD): Standart referans diyetler, tanımlı ve tutarlı bileşenlerden oluşur ve zebra balıklarının büyüme, üreme ve genel sağlığı üzerinde optimize edilmiş etkiler sağlar. Bu diyetler, özellikle deneysel çalışmalarda standartlaştırılmış besin alımı sağlamak amacıyla kullanılır. SRD'ler, balıkların enerji, protein, yağ, vitamin ve mineral gereksinimlerini karşılamak üzere formüle edilmiştir. (Lawrence ve Mason, 2012).

Canlı Yem: Zebra balıkları, özellikle larva aşamada, Artemia (tuzlu su karidesi) ve rotifer gibi canlı planktonlarla beslenir. Canlı yem, yüksek besin

içeriği ile larva gelişimini destekler ve doğal avlanma davranışlarını teşvik eder. Ancak, bu yemlerin patojen taşıma riski nedeniyle sterilizasyon ve hijyen uygulamaları önemlidir. Canlı yemlerin kullanımı, özellikle genç balıkların büyüme oranlarını artırmak ve sağlıklı bir gelişim sağlamak için yaygındır. (Delbos ve Clark 2017).

Deneysel Diyetler: Deneysel diyetler, belirli besin maddelerinin (örneğin, yağ asitleri, protein seviyeleri, vitaminler veya mineraller) zebra balıklarının fizyolojisi ve metabolizması üzerindeki etkilerini incelemek için hazırlanır. Bu diyetler, bilimsel araştırmalar için özel olarak formüle edilmiştir ve genellikle standart diyetlerden farklı olarak balıkların biyokimyasal veya genetik tepkilerini değerlendirmek amacıyla kullanılır (Watts ve Powell, 2014).

Bu tür diyetler, zebra balıklarının biyolojik çalışmalarındaki rolünü desteklemek için tasarlanmıştır ve hem balık sağlığı hem de deneysel başarı için büyük önem taşır.

Zebra Balığının Üremesi

Zebra balıkları, yüksek üreme kapasiteleri ve hızlı döngüleri nedeniyle laboratuvar ortamında sıkça tercih edilir. Dişiler, üreme dönemlerinde yüzlerce yumurta bırakabilir ve bu süreç genellikle ışık döngüleriyle tetiklenir. Döllenmiş yumurtalar genellikle 48-72 saat içinde çatlar ve larvalar kısa sürede gelişimlerini tamamlar. Zebra balıklarının üreme davranışları, su sıcaklığı, diyet ve ışık döngüleri gibi çevresel faktörlerden büyük ölçüde etkilenir. Kontrollü koşulların sağlanmasıyla tutarlı sayıda ve yüksek kalitede embriyo elde edilebilir. Bu durum, özellikle genetik araştırmalar ve ilaç testleri gibi çalışmalarda büyük bir avantaj sağlar (Westerfield, 2000).

Zebra Balığının Bilimsel Çalışmalardaki Kullanımı ve Beslenme Araştırmalarındaki Önemi

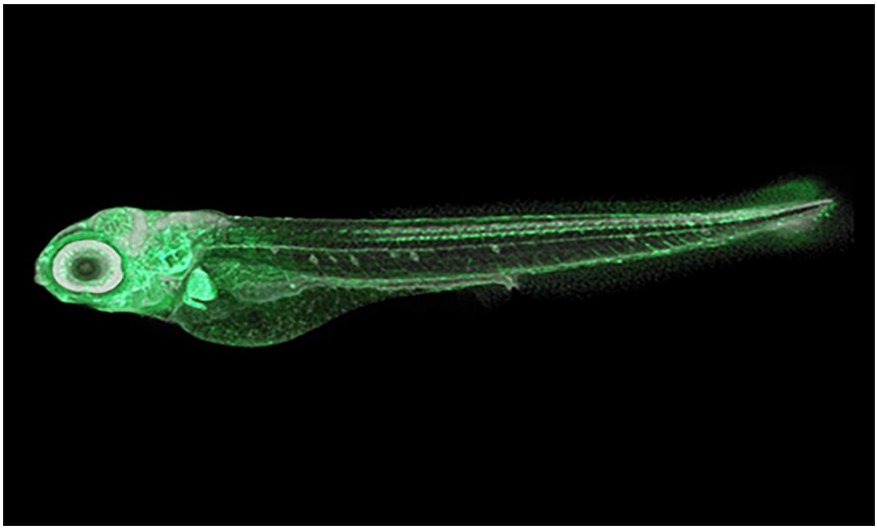
Zebra balığı biyomedikal ve çevresel bilimlerde geniş bir kullanım alanına sahip olan, genetik, fizyolojik ve moleküler özellikleri açısından oldukça iyi karakterize edilmiş bir model organizmadır. Doğal olarak Güney Asya'ya özgü olan bu tür, insan hastalıklarının moleküler mekanizmalarını anlamaktan ilaç geliştirme süreçlerine, toksikoloji çalışmalarından beslenme bilimindeki araştırmalara kadar birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (Howe vd., 2013). Zebra balığının bilimsel araştırmalarda bu kadar yaygın bir şekilde kullanılmasının nedenleri şu şekilde sıralanabilir.

1-Hızlı büyüme ve kısa üreme döngüsü: Zebra balığının yumurtaları embriyogenez sürecini bir gün içinde gerçekleştirir ve yavruların organ oluşumu beş günde tamamlanır. Yüksek üreme potansiyelleri (haftada

yaklaşık 180-200 yumurta) nedeniyle, bu özellikleri onları bilimsel çalışmalarda diğer model organizmalara kıyasla üstün kılmaktadır (Song vd., 2016).

Şekil 3: Zebra balığı embriyonik gelişimi
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Zebrafish_Development?utm_source

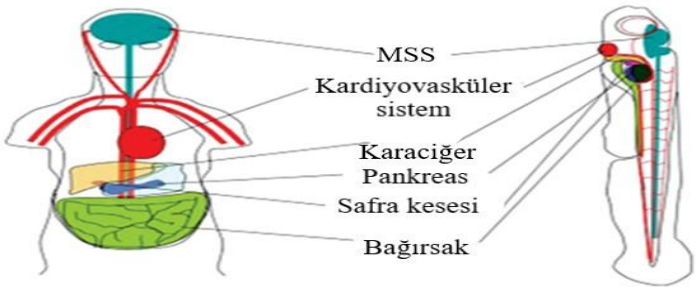
2- Şeffaf embriyolar: Zebra balığı embriyoları şeffaftır, bu da gelişimlerinin kolayca gözlemlenmesini sağlar. Bu, embriyolojik gelişim çalışmaları için ideal bir özelliktir (Kimmel vd., 1995).



Şekil 4. Zebra balığı larva (Liu vd., 2023)

3- İnsan genleriyle genetik benzerlik: Zebra balığının genomunun insan genomuna büyük oranda benzerlik göstermesi (yaklaşık %70), bu türü insan

biyolojisini ve hastalıklarını anlamada önemli bir araç haline getirmiştir (Howe vd., 2013). Özellikle metabolik hastalıklar, kardiyovasküler bozukluklar, nörolojik rahatsızlıklar ve obezite gibi yaygın sağlık sorunlarının moleküler mekanizmalarını çözümlemekte zebra balığı kullanımı giderek artmaktadır.



Şekil 5: Some of the conserved organ systems between zebrafish and humans (adapted from Universiti Putra Malaysia International webpage: Zebrafish Replace Lab Rat, with minor modifications). Accessed via Academic Oxford University Press: Animal Frontiers on 26 July 2019.

4-Kolay bakım: Zebra balıkları, laboratuvar koşullarında kolayca muhafaza edilebilen dayanıklı balıklardır. Bu da onları araştırmacılar için ideal bir model organizma haline getirmektedir. En çok kullanılan tür *Danio rerio* olan türüdür.

Şekil 6: https://www.inaturalist.org/taxa/49977-Danio-rerio

Zebra balıkları, beslenme bilimi araştırmalarında da etkili bir model sunar. Mikrobesin eksiklikleri, diyet bileşenlerinin etkileri, lipid metabolizması ve bağırsak mikroflorasının incelenmesi gibi konularda zebra balığı, kolay gözlemlenebilirliği ve genetik manipülasyon kapasitesi nedeniyle tercih edilmektedir (Chu ve Sadler, 2009). Örneğin, omega-3 yağ asitlerinin metabolik etkileri veya farklı protein kaynaklarının büyüme ve gelişim üzerindeki etkileri zebra balığı modelleri üzerinde sıklıkla çalışılmıştır (Almaida-Pagan vd., 2014; Seiliez vd., 2017).

Ayrıca, zebra balıklarının toksikoloji çalışmalarındaki önemi de büyüktür. Çevresel toksinlerin ve kimyasal maddelerin biyolojik etkilerini anlamada zebra balıkları yaygın olarak kullanılmaktadır (Hill vd., 2005). Beslenme bilimi açısından ise, diyet kaynaklı toksinlerin metabolik sonuçları veya gıda takviyelerinin etkileri gibi konularda zebra balığı çalışmaları önemli veriler sunmaktadır. Bu bölümde zebra balığının gıda ve beslenme bilimi araştırmalarındaki rolü ve toksikoloji, genetik ve ilaç geliştirme gibi alanlardaki örnek çalışmalar detaylı bir şekilde ele alınacaktır.

MAKRO BESİNLER VE İNSAN BESLENMESİNDEKİ ROLÜ

Beslenme Açısından Karbonhidratların Önemi

Karbonhidratlar, insan beslenmesinde enerji sağlama açısından en temel makro besin öğelerinden biridir. İnsan vücudu, günlük enerji ihtiyacının büyük bir kısmını karbonhidratlardan karşılar. Bunun yanı sıra karbonhidratlar, enerji metabolizmasında, sinir sistemi işlevlerinde ve kasların performansında kritik bir rol oynar. Sağlıklı bir diyet, karbonhidratların türü ve miktarına dikkat edilerek oluşturulmalıdır. Karbonhidratlar, basit ve kompleks olmak üzere iki temel gruba ayrılır ve her biri vücutta farklı işlevlere sahiptir (FAO/WHO Expert Consultation, 1998; Slavin, 2005).

Karbonhidratların vücutta bir çok fonksiyonları vardır.Karbonhidratlar, gram başına 4 kalori enerji sağlar ve vücudun temel enerji kaynağıdır. Günlük enerji ihtiyacının %45-65'i karbonhidratlardan karşılanmalıdır (Institute of Medicine, 2005). Özellikle beyin, kırmızı kan hücreleri ve sinir sistemi için karbonhidratlar birincil enerji kaynağıdır. Glikoz, karbonhidratların en küçük birimi olarak beyin hücrelerinin enerji ihtiyacını karşılar (Mergenthaler vd., 2013).

Karbonhidratlar, kas ve karaciğerde glikojen şeklinde depolanır. Bu depolar, özellikle fiziksel aktivite sırasında enerji ihtiyacını karşılamak için kullanılır. Yetersiz karbonhidrat alımı durumunda, vücut enerji üretmek için kas proteinlerini kullanmaya başlar, bu da kas kaybına yol açabilir (Jeukendrup ve Gleeson, 2010).

Karbonhidratlar, enerji metabolizmasında yağ ve proteinlerin etkin şekilde kullanılmasını sağlar. Karbonhidrat eksikliği durumunda, vücut enerji için yağların aşırı yıkımına yönelir ve keton cisimleri oluşur. Uzun süreli keton üretimi ise asidoza yol açabilir (Cahill, 2006). Diyet lifi olarak adlandırılan kompleks karbonhidratlar, bağırsak hareketlerini düzenler ve bağırsak sağlığını destekler. Çözünür lifler, kolesterol seviyelerini düşürmeye yardımcı olurken çözünmez lifler kabızlığı önler ve sindirim sisteminin düzgün çalışmasını sağlar (Slavin, 2005). Ayrıca insülin ve glukagon gibi hormonların salınımını düzenler. Karbonhidrat tüketimi sonrası kandaki glikoz seviyelerinin yükselmesi, pankreasın insülin salgılamasını tetikler. Bu mekanizma, enerji depolanmasını ve kan şekeri seviyesinin dengelenmesini sağlar (Saltiel ve Kahn, 2001).

Karbonhidrat Türleri ve Sağlık Üzerindeki Etkileri

Karbonhidratlar, enerji sağlama açısından insan beslenmesinde kritik bir role sahiptir ve basit karbonhidratlar (şekerler) ile kompleks karbonhidratlar (nişastalar ve diyet lifi) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Bu farklı türler, vücut üzerindeki metabolik etkileri ve sağlık sonuçları açısından önemli ölçüde farklılık gösterir. Basit karbonhidratların başında şeker, bal, meyveler ve süt gelir. Bu karbonhidratlar hızla sindirilir ve emilir, bu da kan şekeri seviyelerinde ani yükselmelere yol açar. Sürekli yüksek miktarda basit karbonhidrat tüketimi, insülin direnci ve tip 2 diyabet riskini artırabilir (Ludwig, 2002). Ancak, meyve ve süt gibi doğal basit karbonhidrat kaynakları aynı zamanda vitamin, mineral ve lif içerdiği için daha sağlıklıdır.

Kompleks karbonhidratlar kaynakları tam tahıllar, baklagiller ve sebzelerdir. Kompleks karbonhidratlar, yavaş sindirilir ve emilir, bu da kan şekeri seviyelerini daha dengeli bir şekilde artırır. Ayrıca lif içeriği sayesinde uzun süre tokluk sağlar ve bağırsak sağlığını destekler. Kompleks karbonhidratlar, kalp hastalıkları ve obezite riskini azaltmada önemli bir rol oynar (Slavin, 2005; Arıkan ve Bardak Perçinci, 2021; Doğan, 2022).

Diyetteki karbonhidrat türlerinin dengesi, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların önlenmesinde önemli bir faktördür (Rebello, O'Neil ve Greenway, 2016).

Diyet lifi çözünür ve çözünmez lif olarak iki grupta değerlendirilir. Çözünür liflerin kaynakları yulaf, arpa, elma, havuç gibi besinler örnek olarak verilebilir. Çözünür lifler kolesterol seviyelerini düşürür, kan şekeri kontrolünü iyileştirir. Çözünmez liflerin kaynağı buğday kepeği, kahverengi pirinç, tam buğday ürünleridir Sindirimi destekler ve kabızlığı önler

Yetersiz karbonhidrat alımı, glikoz eksikliğine yol açarak kas yorgunluğu, bilişsel işlevlerde bozulma ve ketozis gibi durumlara neden olabilir. Ayrıca uzun süreli karbonhidrat eksikliği, proteinlerin enerji kaynağı olarak kullanılmasına yol açarak kas kaybını artırabilir. Bu durum,

özellikle yüksek enerji gereksinimi olan bireylerde büyüme ve bağışıklık fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir (Egan ve D'Agostino, 2016; Brouns, 2018). Belirti olarak yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, kas kaybı, keton cisimlerinin artışı görülür.

Bunlardan biri olan ketozis yetersiz karbonhidrat alımı, vücudu yağları enerji kaynağı olarak kullanmaya zorlar ve keton cisimlerinin üretimine yol açar. Bu durum, uzun vadede metabolik asidoz gibi ciddi sonuçlara neden olabilir (Cahill, 2006).

Enerji ihtiyacını karşılamak için kas proteinlerinin kullanılması, kas dokusunun azalmasına yol açar ve kas kaybına neden olur. Karbonhidratların fazla tüketiminde ise özellikle yüksek glisemik indeksli besinlerin aşırı alımı, obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozuklukların gelişiminde önemli bir rol oynar. Aşırı karbonhidrat alımı, insülin direncine ve abdominal yağlanmaya yol açarak uzun vadede kronik hastalık riskini artırabilir. Ayrıca, rafine karbonhidratların fazla tüketimi, düşük diyet lifi alımıyla ilişkilendirilerek bağırsak sağlığını da olumsuz etkileyebilir (Ludwig, 2002; Ley vd., 2014).

Kan şekeri dalgalanmaları, yağ dokusunun artışı gibi belirtiler görülür.Bunun sonucunda fazla karbonhidrat alımı, kullanılmayan enerjinin yağ olarak depolanmasına yol açar ve obeziteye neden olur. (Jequier, 2002). Yüksek glisemik indeksli karbonhidratların aşırı tüketimi, insülin direnci ve tip 2 diyabet riskini artırır ve insülin direncine neden olur (Ludwig, 2002).

Sağlıklı Karbonhidrat Tüketimi İçin Öneriler

Sağlıklı bir yaşam tarzını desteklemek için karbonhidrat tüketiminin miktarı kadar, karbonhidratların türü ve kaynağı da önemlidir. Rafine edilmiş karbonhidratlar yerine tam tahıllar, sebzeler, meyveler ve baklagiller gibi yüksek besin değerine sahip kompleks karbonhidratların tercih edilmesi, kan şekeri kontrolünü iyileştirirken kronik hastalık riskini azaltabilir. Ayrıca glisemik indeksi düşük karbonhidrat kaynaklarının diyetin bir parçası olarak tüketilmesi, enerji dengesi ve genel sağlık açısından önemli bir stratejidir (Slavin, 2005; Hu, 2013).

1. **Tam Tahılları Tercih Edin**: Rafine tahıllar yerine tam tahılları tüketmek, daha fazla lif, vitamin ve mineral alımını destekler.
2. **Şeker Tüketimini Azaltın**: Rafine şeker ve işlenmiş gıdalardaki basit karbonhidrat alımını sınırlandırın.
3. **Lif Alımını Artırın**: Günde en az 25-30 g diyet lifi tüketmeye çalışın.
4. **Dengeli Tüketim**: Günlük enerji ihtiyacınızın %45-65'ini karbonhidratlardan karşılamaya özen gösterin.

5. **Düşük Glisemik İndeksli Gıdaları Seçin**: Kan şekerini daha yavaş yükselten yiyecekleri tercih edin (örneğin, yulaf, mercimek, sebzeler).

Karbonhidratların özel durumlarda da rolü büyüktür. Sporcularda kas glikojen depolarını doldurmak ve performansı artırmak için karbonhidrat alımı kritik öneme sahiptir. Egzersiz sonrası karbonhidrat tüketimi, glikojen yenilenmesini hızlandırır (Cermak vd., 2013).

Diyabet hastalarının karbonhidrat alımını kontrol etmeleri ve düşük glisemik indeksli besinleri tercih etmeleri önemlidir. Bu yaklaşım, kan şekerini daha stabil bir düzeyde tutar ve komplikasyon risklerini azaltır (American Diabetes Association, 2014).

Beslenme Açısından Proteinlerin Önemi

Proteinler, insan vücudunda temel yapı taşlarından biridir ve sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesinde kritik bir rol oynar. Proteinler, kasların, organların, bağ dokularının, enzimlerin, hormonların ve antikorların yapısını oluşturur. Aynı zamanda, enerji kaynağı olarak da kullanılabilirler. Diyetle yeterli miktarda ve kalitede protein alınması, büyüme, onarım ve metabolik süreçlerin devamlılığı için hayati öneme sahiptir (Mahan vd., 2017; Gropper vd., 2017). Proteinlerin vücut üzerindeki işlevleri, kaynakları, günlük ihtiyaçları ve sağlık üzerindeki etkileri şu şekilde ele alınabilir.

Proteinlerin Vücutta Temel Fonksiyonları

Proteinler, vücudun yapı taşlarını oluşturarak kaslar, kemikler, deri, saç ve tırnakların yapısında yer alır. Kas kasılmalarını sağlayan miyozin ve aktin proteinleri kas dokusunda bulunurken, bağ dokularına dayanıklılık ve elastikiyet kazandıran kollajen de önemli bir yapısal proteindir (Voet ve Voet, 2011). Enzimler, proteinlerden oluşur ve metabolik reaksiyonları hızlandırarak düzenler. Örneğin, sindirimde görev alan amilaz, lipaz ve proteaz enzimleri besinlerin parçalanmasını sağlar (Nelson ve Cox, 2017). Bazı hormonlar da protein yapılıdır; insülin ve glukagon kan şekeri seviyesini düzenlerken, büyüme hormonu hücre yenilenmesi ve büyüme süreçlerini destekler. Antikorlar gibi bağışıklık sistemi proteinleri, enfeksiyonlarla mücadele ederek mikroorganizmaların tanınmasını ve yok edilmesini sağlar (Janeway vd., 2001). Proteinler birincil enerji kaynağı olmasa da, karbonhidrat ve yağ alımının yetersiz olduğu durumlarda enerji ihtiyacını karşılamak için kullanılır ve gram başına 4 kalori enerji sağlar. Ayrıca albümin ve globülin gibi proteinler, kanın pH ve osmotik dengesini düzenleyerek sıvı dengesini korur ve ödem oluşumunu önler (Gropper vd., 2017).

Proteinler, vücut fonksiyonları için temel öneme sahiptir ve farklı türlere ayrılır. Tam proteinler, tüm temel amino asitleri içeren proteinlerdir.

İnsan vücudu temel amino asitleri sentezleyemediği için bu amino asitlerin diyetle alınması gerekir. Tam protein kaynakları arasında et, balık, yumurta, süt ve süt ürünleri ile soya bulunur. Eksik proteinler ise bazı temel amino asitleri yeterli miktarda içermez. Eksik protein kaynakları arasında tahıllar, baklagiller ve sebzeler yer alır.

Bitkisel protein kaynakları, genellikle eksik proteinlerdir. Ancak, farklı bitkisel kaynakların bir arada tüketilmesi (örneğin, tahıl ve baklagil kombinasyonu) tam protein ihtiyacını karşılayabilir. Bu kaynaklar arasında mercimek, nohut, fasulye, kinoa, ceviz ve badem bulunmaktadır. Hayvansal proteinler ise genellikle tam protein kaynaklarıdır ve yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Tavuk, balık, kırmızı et, yumurta, süt ve süt ürünleri hayvansal protein kaynaklarına örnek olarak verilebilir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, günlük protein alımı vücut ağırlığı başına 0.8 g olarak önerilmektedir. Ancak bu gereksinim, bireyin yaşı, cinsiyeti, fiziksel aktivite düzeyi, gebelik durumu ve sağlık koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir (WHO, 2007).

Çocuklar, büyüme ve gelişim süreçlerinde daha fazla proteine ihtiyaç duyar.

Sporcular, kas gelişimini ve onarımını desteklemek için günlük protein alımlarını artırmalıdır; bu oran vücut ağırlığı başına 1.2-2.0 g arasında değişebilir.

Yaşlılar, kas kaybını önlemek ve bağışıklık sistemini desteklemek amacıyla protein alımını artırmalı ve vücut ağırlığı başına 1.0-1.2 g protein tüketmelidir.

Protein Kalitesi

Protein kalitesi, içerdiği amino asit çeşitliliği ve sindirilebilirliği ile belirlenir. Yüksek kaliteli protein kaynakları, insan ihtiyaçlarına uygun bir amino asit profiline sahip olup vücut tarafından etkili bir şekilde kullanılabilir. Hayvansal proteinler genellikle yüksek kaliteli proteinlerdir, ancak soya, kinoa ve baklagiller gibi bazı bitkisel proteinler de yüksek kaliteye sahiptir (FAO, 2013). Protein kalitesi, bir protein kaynağının vücutta ne kadar etkili kullanılabileceğini ve içerdiği amino asitlerin vücudun ihtiyaçlarını ne kadar karşıladığını ifade eder. Bu değerlendirme, diyet planlaması, gıda üretimi ve halk sağlığı politikaları açısından büyük önem taşır.

Protein kalitesini belirleyen faktörler arasında amino asit profili ve sindirilebilirlik bulunur. Amino asitler, proteinlerin yapı taşlarıdır ve insan vücudu 20 amino asidin 9'unu sentezleyemediği için bu esansiyel amino asitlerin diyetle alınması zorunludur. Bir proteinin amino asit profili, biyolojik etkinliğini belirleyen en önemli faktördür (FAO, 2013). Tüm temel amino asitleri yeterli miktarda içeren proteinler tam protein olarak kabul edilir ve yumurta, süt, et, balık, soya gibi kaynaklar bu gruba girer. Bazı temel amino asitler açısından eksik olan proteinler ise eksik proteinler olarak

adlandırılır. Örneğin, tahıllar lizin açısından düşük, baklagiller ise metiyonin ve sistein açısından yetersizdir (Young ve Pellet, 1994). Eksik amino asitler, proteinin kalitesini sınırlandırır; örneğin, lizin eksikliği nedeniyle mısır proteini kas yapımı için yeterli değildir.

Proteinlerin sindirilme oranı, vücutta ne kadar iyi değerlendirilebileceğini belirler. Hayvansal proteinler genellikle daha kolay sindirilir ve yüksek biyoyararlanıma sahiptir; örneğin, yumurta proteini %97 oranında sindirilebilir (FAO, 2013). Bitkisel proteinlerin sindirimi ise fitatlar, tanenler ve diğer anti-besin öğeleri nedeniyle daha zordur. Ancak fermentasyon gibi işleme yöntemleriyle bitkisel proteinlerin sindirilebilirliği artırılabilir (Moughan, 2003).

Protein Kalitesi Ölçüm Yöntemleri

Biyolojik Değer (BD), bir proteinin sindirildikten sonra vücutta ne kadar iyi kullanılabildiğini ifade eder. Tam amino asit profiline sahip proteinlerin biyolojik değeri daha yüksektir. Örneğin, yumurtanın BD değeri 100, peynir altı suyu proteininki ise 104'tür ve bu proteinler yüksek BD'ye sahiptir. Et (BD: 80-85) ve soya (BD: 74) gibi kaynaklar ise orta düzeyde BD'ye sahiptir.

Protein Sindirilebilirlik Düzeltme Amino Asit Skoru (PSDAAS), bir proteinin amino asit içeriği ve sindirilebilirliğini değerlendiren bir yöntemdir. Bu skor 0 ile 1 arasında değişir ve 1'e yakın proteinler daha yüksek kaliteli kabul edilir (FAO/WHO, 1991). PSDAAS skoru 1 olan proteinler arasında süt proteini, yumurta ve soya proteini bulunur. Tahıllar ve baklagiller gibi proteinlerin PSDAAS skorları ise daha düşüktür.

Diyet Protein Sindirilebilirliği, PSDAAS yöntemine alternatif olarak geliştirilmiştir ve özellikle bağırsakta proteinlerin sindirilebilirliğini detaylı bir şekilde değerlendirir. Bu yöntem, özellikle bitkisel proteinlerin biyoyararlanımını değerlendirmede daha hassas sonuçlar sunar (FAO, 2013).

Hayvansal proteinler genellikle tam amino asit profiline ve yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Yumurta, protein kalitesinin referans noktası olarak kabul edilir (BD: 100, PSDAAS: 1). Süt ve peynir altı suyu proteini, kas gelişimi ve onarımı için ideal kaynaklardır. Et ve balık ise tam amino asit profiline ve yüksek sindirilebilirliğe sahiptir. Bitkisel proteinler genellikle eksik proteinlerdir, ancak doğru kombinasyonlarla tam protein haline getirilebilirler. Örneğin, soya proteini hayvansal proteinlere en yakın bitkisel kaynaktır ve yüksek PSDAAS değerine sahiptir. Baklagiller ve tahıllar, bir arada tüketildiğinde (örneğin, pirinç ve mercimek) tam protein elde edilebilir.

Protein Kalitesinin Sağlık Üzerindeki Etkileri

Protein, vücudun büyüme, onarım ve metabolik işlevleri için temel bir makro besin öğesidir. Ancak, proteinin sağlık üzerindeki etkileri yalnızca miktarıyla değil, aynı zamanda kalitesiyle de yakından ilişkilidir. Protein kalitesi, içerdiği esansiyel amino asitlerin profili, sindirilebilirliği ve biyoyararlanımı ile tanımlanır. Yüksek kaliteli protein kaynakları, bağışıklık sistemi fonksiyonlarından kas kütlesinin korunmasına, hormonal dengeden kronik hastalık risklerinin azaltılmasına kadar birçok sağlık parametresinde önemli rol oynar. Günümüzde protein kalitesine yönelik artan farkındalık, bireylerin beslenme tercihlerini şekillendirmekte ve sürdürülebilir gıda kaynaklarına olan ilgiyi artırmaktadır. Bu bağlamda, farklı protein kaynaklarının sağlık üzerindeki etkilerini anlamak, dengeli ve sağlıklı bir diyetin planlanmasında kritik bir öneme sahiptir (Wu, 2016; Katz vd., 2019; Bresnahan vd., 2020).

Yüksek kaliteli proteinler, kasların inşası, onarımı ve genel doku sağlığının korunmasında temel bir rol oynar. Proteinler, kas protein sentezini destekleyen esansiyel amino asitler (özellikle lösin) açısından zengin olduğu için kas dokusunun yenilenmesi ve büyümesi için gereklidir. Sporcular ve fiziksel olarak aktif bireyler için protein alımı, antrenman sonrası kas onarımını hızlandırmak, kas yorgunluğunu azaltmak ve performansı artırmak için kritik öneme sahiptir. Özellikle direnç antrenmanları yapan bireylerde yüksek biyoyararlanıma sahip protein kaynaklarının tüketimi, kas protein sentezini artırarak kas gelişimini destekler (Hector ve Phillips, 2018).

Yaşlı bireylerde ise yaşa bağlı kas kütlesi kaybı (sarkopeni) yaygın bir sağlık sorunudur. Yüksek kaliteli proteinlerin düzenli tüketimi, kas protein dengesini koruyarak sarkopeniyi önlemeye ve fiziksel fonksiyonları iyileştirmeye yardımcı olur. Lösin içeriği yüksek protein kaynaklarının tüketimi, özellikle yaşlılarda kas protein sentezini uyararak kas kaybını azaltabilir (Moore ve Churchward-Venne, 2015; Phillips vd., 2016; Hector ve Phillips, 2018).

Çocuklarda, yüksek kaliteli proteinler büyüme ve gelişim için kritik öneme sahiptir. Eksik protein tüketimi, büyüme geriliğine ve bağışıklık sistemi zayıflığına yol açabilir (Gropper vd., 2017).

Yüksek kaliteli proteinler, bağışıklık sistemi fonksiyonlarını desteklemede ve enfeksiyon riskini azaltmada kritik bir role sahiptir. Esansiyel amino asitlerden zengin protein kaynakları, antikor üretimi, sitokin salınımı ve bağışıklık hücrelerinin aktivitesini düzenler. Bu nedenle, yeterli ve dengeli protein alımı, özellikle stres, enfeksiyon ve kronik hastalıklar gibi bağışıklık sistemini zayıflatabilecek durumlarda hayati öneme sahiptir. Ayrıca, düşük kaliteli protein veya yetersiz protein içeren diyetler, kas kütlesinin azalmasına, bağışıklık fonksiyonlarının bozulmasına ve enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına yol açabilir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde protein yetersizliği, çocuklarda büyüme geriliği,

enfeksiyonlara yatkınlık ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanı sıra, yaşlı bireylerde yeterli protein alımı hem bağışıklık sistemini güçlendirmek hem de kas kütlesini koruyarak genel sağlığı iyileştirmek için kritik öneme sahiptir (Smith vd., 2018; Calder, 2020).

Protein kalitesi, insan vücudu için proteinlerin ne kadar verimli kullanılabileceğini belirleyen önemli bir kavramdır. Hayvansal proteinler genellikle daha yüksek kalitede olsada, bitkisel proteinlerin doğru kombinasyonlarla tüketilmesi eksik amino asitleri tamamlar ve benzer faydalar sağlar. Diyet planlamasında, yüksek kaliteli protein kaynaklarının dengeli bir şekilde kullanılması, sağlıklı bir yaşam tarzı için gereklidir. Özellikle sporcular, yaşlılar ve büyüme çağındaki bireyler için protein kalitesinin önemi daha da fazladır.

Beslenme Açısından Yağların Önemi

Yağlar, insan vücudu için temel makro besinlerden biridir ve sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesinde kritik bir role sahiptir. Diyetle alınan yağlar sadece enerji kaynağı olmakla kalmaz, aynı zamanda hücrelerin yapısal bütünlüğünü korur, hormonların sentezini sağlar, yağda çözünen vitaminlerin emilimine olanak tanır ve birçok metabolik süreci destekler. Ancak, yağların beslenmedeki etkileri tüketilen miktarına ve türüne bağlıdır. Doğru türde ve dengeli miktarda tüketildiğinde, yağlar sağlığı desteklerken, aşırı ve dengesiz tüketim kronik hastalıklara yol açabilir (Taşğın, 2017).
Yağlar doymuş ve doymamış yağlar olarak başlıca ikiye ayrılır.

Doymuş yağlar, genellikle hayvansal kaynaklı olup oda sıcaklığında katı halde bulunurlar. Kimyasal yapılarında çift bağ içermezler ve karbon atomlarının tamamı hidrojenle bağlanmıştır. Kırmızı et, tam yağlı süt ürünleri, tereyağı ve hindistancevizi yağı gibi kaynaklardan elde edilir (Özdoğan, 2018). Aşırı tüketimi LDL kolesterol seviyesini artırarak kalp-damar hastalıkları riskini yükseltebilir. Ancak dengeli tüketildiğinde, özellikle hindistancevizi yağı gibi kaynaklardan alındığında, etkileri daha sınırlı olabilir (Siri-Tarino vd., 2010). Doymuş yağların toplam enerji alımının %10'undan fazlasını oluşturmaması önerilir (WHO, 2020).

Trans yağlar, doymamış yağların bir türü olup yapılarındaki hidrojen atomlarının konumlarına bağlı olarak farklılık gösterir.
Doğal Trans Yağlar: Ruminant hayvanların sindirim sisteminde doğal olarak oluşur ve az miktarda et ve süt ürünlerinde bulunur.
Yapay Trans Yağlar: Bitkisel yağların hidrojenasyon işlemiyle katı hale getirilmesiyle üretilir. İşlenmiş gıdalar, margarin ve kızartılmış ürünler en yaygın kaynaklardır (Stender vd., 2008).
Trans yağlar LDL kolesterolü artırıp HDL kolesterolü düşürerek kalp hastalıkları ve tip 2 diyabet riskini artırır (Mozaffarian vd., 2006). WHO,

trans yağların günlük enerji alımının %1'inden az olması gerektiğini belirtmektedir (WHO, 2020).

Doymamış yağlar, kimyasal yapılarında bir veya daha fazla çift bağ içeren ve genellikle oda sıcaklığında sıvı halde bulunan yağlardır. Sağlıklı bir diyetin temel unsurlarından biridir ve iki ana gruba ayrılır. Tekli doymamış yağlar (MUFA) zeytinyağı, avokado ve badem gibi kaynaklardan elde edilir. LDL kolesterolü düşürüp HDL kolesterolü artırarak kalp sağlığını destekler ve anti-inflamatuar özellikler gösterir (Schwingshackl ve Hoffmann, 2012). Çoklu doymamış yağlar (PUFA)balık yağı, keten tohumu ve ceviz gibi kaynaklardan elde edilen yağlardır. Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, kalp ve beyin sağlığı için önemlidir. Omega-3 yağ asitleri, anti-inflamatuar etkiler gösterip trigliserid seviyelerini düşürür (Calder, 2015).

Yağ Tüketimi ve Sağlık Üzerindeki Etkileri

Yağlar, gram başına 9 kalori sağlayarak karbonhidrat ve proteine göre daha yüksek enerji yoğunluğuna sahiptir. Gelişmiş ülkelerde günlük harcanan kalorinin çocuklar için %35-40'ı, gençler için %30-35'i ve yetişkinler için %25-40'ı yağlardan sağlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %5`e kadar düşmektedir (Başoğlu, 2014). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) günlük alınması gereken enerjinin %10'unun doymuş yağlardan % 1'nin ise *trans* yağ asitlerinden karşılanmasını önermektedir (FAO, 2010; WHO, 2020). Besinlerin sebebiyet verebileceği koroner kalp hastalığı riskinin azaltılmasında bitkisel sterol ve stanol içeriği ile tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri içeriği, ayrıca yeterli düzeyde omega-3 yağ asitleri içermesi, tokoferoller gibi antioksidanlar, folik asit ile magnezyum, çinko ve potasyum gibi mineraller ve diyet posasınca zengin olmalarıdır (Ayaz, 2008). Bu nedenle vücut, enerji ihtiyacını karşılamak için yağları depolama eğilimindedir. Özellikle uzun süreli fiziksel aktiviteler sırasında veya karbonhidrat rezervleri tükendiğinde, yağlar enerji kaynağı olarak kullanılır. Bu özellik, düşük karbonhidratlı diyetlerin enerji metabolizması üzerindeki etkilerini anlamada önemlidir (Jéquier, 2002).

Hücre zarları, fosfolipitler ve kolesterolden oluşarak tüm hücrelerin dış yapısını oluşturur. Hücre zarı, hücre içi ile dışı arasındaki madde alışverişini düzenler, sinyal iletimine olanak tanır ve hücrelerin esnekliğini sağlar (Stillwell ve Wassall, 2003). Yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) bağırsaklardan emilimi, besinlerle birlikte alınan yağlar olmadan gerçekleşemez. Örneğin, D vitamini kalsiyum emilimini düzenleyerek kemik sağlığını desteklerken, E vitamini güçlü bir antioksidan olarak hücre hasarını önler (Fats and Fatty Acids in Human Nutrition, 2010).

Steroid hormonlar (östrojen, testosteron ve kortizol gibi), yağlardan sentezlenen kolesterolden türetilir. Diyetle alınan yağlar, endokrin sistemin işlevselliğini korumak ve hormon üretimini desteklemek için gereklidir

(Pereira vd., 2004). Deri altındaki yağ dokusu, vücut sıcaklığını koruyarak termoregülasyona yardımcı olur. Aynı zamanda iç organları çevreleyen yağ dokusu, fiziksel darbelere karşı koruma sağlar ve organların yerinde sabit kalmasına yardımcı olur (Jeukendrup ve Gleeson, 2010). Yağlar yiyeceklere lezzet ve kıvam katarak beslenme deneyimini zenginleştirir. Ayrıca mide boşalma hızını yavaşlatarak daha uzun süre tokluk hissi sağlar. Bu özellik, kalori yoğunluğunu kontrol etmek için önemlidir (Blundell vd., 1996).

Yağların tüketiminde yağ asitleri oranıda ayrı bir öneme sahiptir. Özellikle omega-3 ve omega-6 dengesi oldukça önemlidir.

Omega-3 ve Omega-6 Dengesi: Vücut tarafından sentezlenemeyen omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, sağlıklı bir yaşam için mutlaka diyetle alınmalıdır. İdeal omega-6/omega-3 oranı 4:1 veya daha düşük olmalıdır. Ancak modern batı diyetlerinde bu oran genellikle 10:1 ile 50:1 arasında değişmektedir. Bu dengesizlik, inflamasyon ve buna bağlı kronik hastalıkların riskini artırabilir (Simopoulos, 2010). Bu nedenle, omega-6 alımını sınırlamak ve omega-3 yağ asitleri tüketimini artırmak, kalp sağlığını korumak ve inflamasyonu azaltmak için kritik öneme sahiptir.

ZEBRA BALIĞININ GIDA VE BESLENME BİLİMİNDEKİ ROLÜ

Yukarıda karbonhidratlar, proteinler ve yağların beslenme açısından önemi açıklanmıştır. Hastalıkların bir çoğunun da beslenme kaynaklı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle zebra balığının avantajlarından dolayı gıda, beslenme ve sağlık araştırılmalarında zebra balığı gelecekte önemli bir yere sahip olacaktır.

Zebra balığı, gıda ve beslenme biliminde önemli bir model organizma olarak kullanılmaktadır. Bu balık türü, metabolik hastalıkların mekanizmalarının anlaşılmasından, diyet bileşenlerinin sağlık üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesine kadar birçok araştırmada değerli bir araçtır. Zebra balığının genetik benzerliği, hızlı üreme döngüsü ve diyetle ilişkili etkilerin izlenmesine olanak tanıyan özellikleri, onu beslenme ve sağlık araştırmalarında ideal bir model haline getirmiştir.

Zebra Balığında Gıda ve Beslenme Kaynaklı Hastalık ve Hastalık Modelleri Üzerine Yapılan Çalışmalar

Zebra balığı, obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıkların araştırılmasında etkili bir model organizmadır. Zang vd. (2018)'de yüksek yağlı diyetle beslenen zebra balıklarında, insanlarda görülen insülin direnci, yağ birikimi ve glukoz metabolizması bozuklukları gibi durumlar başarıyla modellenmiştir Bu durum, obeziteyle ilişkili moleküler mekanizmaların ve diyet müdahalelerinin etkilerinin incelenmesi için önemli bir fırsat sunmaktadır.

Zebra balığında yüksek yağ içeren diyetler kullanılarak diyetle indüklenen obezite modelleri oluşturulmaktadır. Bu modeller, aşırı yağ tüketiminin yağ dokusu birikimi, insülin direnci ve iltihaplanma üzerindeki etkilerini anlamada kullanılır. Oka vd. (2010) yaptığı bir araştırmada, yüksek yağlı diyetle beslenen zebra balıklarında abdominal yağlanma ve karaciğer steatozu gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, diyetle indüklenen obezitenin insülin sinyal yolaklarında bozulma ve oksidatif stres artışı ile ilişkili olduğunu belirtmiştir.

Obezite ve Genetik Modelleri

Zebra balığındaki obezite çalışmaları, genetik mutasyonlar yoluyla metabolizma ve enerji homeostazının düzenlenmesini incelemek için önemli bir model sunmaktadır. Michel vd. (2016) araştırmasında, leptin sinyal yolaklarının bozulmasının zebra balıklarında artan iştah ve yağ depolanmasına yol açtığı belirlenmiştir. Bu bulgular, zebra balığı modellerinin insanlarda leptin eksikliği ve obezite ilişkisini anlamada güçlü bir araç sunduğunu ortaya koymaktadır.

Leptin sinyal yolaklarındaki bozulmanın metabolik dengesizliklere yol açabileceği gözlemlenirken, bu süreçlere müdahale edebilecek doğal bileşikler üzerine de çalışmalar yapılmaktadır. Örneğin, zebra balığında polifenoller, omega-3 yağ asitleri ve diğer doğal bileşiklerin diyabet üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu bileşiklerin glikoz homeostazını düzenleyerek insülin duyarlılığını artırdığı gözlenmiştir.

Tainaka vd. (2011) tarafından yapılan bir araştırmada, resveratrolün zebra balıklarında metabolik sağlık üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmada, resveratrol tedavisinin insülin duyarlılığını artırdığı ve lipid birikimini önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Resveratrol, lipid metabolizmasını düzenleyerek obezite ve insülin direnciyle ilişkili komplikasyonları hafifletmiş ve glikoz homeostazını iyileştirmiştir. Ayrıca, antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikleri sayesinde metabolik stresin azalmasına katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, resveratrolün diyabet ve obeziteyle ilişkili metabolik bozuklukların tedavisinde potansiyel bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermekte ve zebra balığı modelinin bu tür farmakolojik araştırmalarda etkin bir araç olduğunu ortaya koymaktadır.

Metabolik sağlık üzerindeki bu tür olumlu etkilerin yanı sıra, bazı diyet unsurlarının olumsuz etkileri de zebra balığı modelleriyle incelenmiştir. Örneğin, Oka vd. (2010) çalışmasında yüksek fruktoz diyetlerinin lipid metabolizmasını bozduğu ve karaciğer steatozuna neden olduğunu belirlemiştir. Fruktozun aşırı tüketimi, lipogenezi artırarak karaciğerde yağ birikimini hızlandırmış ve metabolik dengesizliklere yol açmıştır.

Lipid metabolizmasındaki bozulmalar yalnızca diyetle değil, genetik faktörlerle de tetiklenebilir. Bu bağlamda, zebra balığında lipid

metabolizması ve karaciğer sağlığıyla ilişkili genlerdeki mutasyonlar yoluyla genetik olarak indüklenen yağlı karaciğer modelleri geliştirilmiştir. Sadler vd. (2009) çalışmasında, Perilipin (PLİN) ve PPAR-alfa (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha) genlerinde yapılan genetik manipülasyonların zebra balıklarında karaciğer hücrelerinde yağ birikimi ve inflamasyonu artırdığı gözlemlenmiştir. Bu manipülasyonlar, lipid metabolizmasında kritik rol oynayan bu genlerin işlev bozukluklarının, karaciğer steatozu ve inflamasyon gibi metabolik bozukluklara yol açabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmalar, zebra balığı genetik modellerinin yalnızca obezite, diyabet ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi metabolik bozuklukların anlaşılmasında değil, aynı zamanda bu hastalıkların tedavisine yönelik terapötik yaklaşımların geliştirilmesinde de değerli bir araç olduğunu ortaya koymaktadır. Lipid metabolizmasının düzenlenmesine yönelik yeni terapötik hedeflerin geliştirilmesi için bu modeller, önemli bir bilimsel platform sunmaktadır.

İlaçlarla İndüklenen Modeller

Bazı çalışmalarda, obeziteyi modellemek için ilaçlar kullanılmıştır. Örneğin, Carten vd. (2011) araştırmasında, glukokortikoid tedavisinin zebra balıklarında hiperglisemi ve abdominal yağlanmayı artırdığı gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonuçları, bu modelin stres kaynaklı obezite mekanizmalarını incelemek için kullanıldığını göstermektedir.

Zebra balıkları, obezite tedavisinde potansiyel ilaç bileşiklerinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Yang vd. (2018) yaptığı araştırmada, GLP-1 agonistlerinin zebra balıklarında iştahı azalttığı ve yağ birikimini önemli ölçüde engellediği belirlenmiştir. Bu bileşikler yalnızca enerji dengesi ve vücut yağ birikimini düzenlemekle kalmamış, aynı zamanda insülin duyarlılığını artırarak metabolik sağlığı iyileştirmiştir. GLP-1 agonistlerinin zebra balıklarında glikoz toleransı testleriyle değerlendirilen olumlu etkileri, bu ilaçların obeziteye bağlı metabolik komplikasyonların tedavisinde büyük bir potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır. Zebra balıklarının bu tür çalışmalarda kullanılması, düşük maliyetli ve hızlı sonuç alınabilen bir model sunarak, insanlarda kullanılacak yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır.

Zebra balıklarında diyabet modelleri oluşturmak için streptozotosin (STZ) veya alloksan gibi pankreas beta hücrelerini hedef alan kimyasallar kullanılmaktadır. Bu kimyasallar, pankreas beta hücrelerini yok ederek insülin sekresyonunun azalmasına ve diyabetin gelişmesine yol açar. Bunun

yanı sıra genetik modeller de diyabetin anlaşılmasında önemli bir rol oynar. Jurczyk vd. (2011) yaptığı araştırmada, insülin geninde meydana gelen mutasyonların zebra balıklarında hiperglisemi ve insülin eksikliği ile sonuçlandığı belirlenmiştir. Bu genetik değişikliklerin, insülin sekresyonunun düzenlenmesini bozarak metabolik dengede ciddi aksamalara yol açtığı gözlemlenmiştir.

Araştırma, zebra balıklarında genetik modellerin, diyabetin genetik temellerini ve insülin salgısının düzenlenmesini anlamada kritik bilgiler sunduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, bu modeller, diyabetin farklı tiplerinin mekanizmalarını anlamak ve genetik faktörlerin hastalık üzerindeki etkilerini araştırmak için güçlü bir araç sağlamaktadır. Bu bulgular, diyabet tedavisi ve yönetiminde yeni stratejilerin geliştirilmesine yönelik önemli bir temel oluşturmaktadır.

Zebra balıkları, diyabet tedavisinde kullanılan potansiyel ilaç bileşiklerinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin, metformin ve GLP-1 agonistleri gibi ilaçlar zebra balığı modellerinde başarıyla test edilmiştir. Gut vd. (2013) yaptığı araştırmada, metformin tedavisinin zebra balıklarında glikoz seviyelerini düşürdüğü ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir. Çalışmada, metforminin enerji metabolizmasını düzenleyen AMPK (AMP-aktive protein kinaz) sinyal yolaklarını aktive ederek glikoz metabolizmasını iyileştirdiği tespit edilmiştir.

Bu bulgular, metforminin yalnızca glikoz seviyelerini kontrol altına almakla kalmayıp, aynı zamanda enerji homeostazını düzenleyerek metabolik dengenin yeniden sağlanmasına katkı sağladığını göstermektedir. Zebra balıklarının kullanıldığı bu çalışma, diyabet tedavisinde kullanılan metformin gibi ilaçların etkinliğini ve mekanizmalarını anlamada önemli bilgiler sunmuş ve bu modelin diyabete yönelik farmakolojik araştırmalarda değerli bir araç olduğunu ortaya koymuştur.

Zebra balıklarında karaciğer toksinleri veya metabolik bozucular kullanılarak yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) indüklenebilir. Örneğin, etanol veya karbon tetraklorür (CCl4) gibi kimyasallar, karaciğer lipid metabolizmasını bozarak steatoz oluşturabilir. Carten vd. (2011) çalışmasında, etanol ile indüklenen zebra balıklarında karaciğer yağlanması, oksidatif stres ve inflamasyon rapor edilmiştir. Araştırmada, etanolün karaciğer hücrelerinde lipid birikimine neden olduğu, oksidatif stres seviyelerini artırdığı ve inflamatuvar yanıtı tetiklediği gözlemlenmiştir.

NAFLD tedavisinde kullanılabilecek ilaçların etkinliğini ve güvenliğini test etmek için zebra balığı yaygın olarak kullanılmıştır. Tainaka vd. (2011) yaptığı çalışmada, omega-3 yağ asitleri, metformin ve resveratrol gibi bileşiklerin zebra balıklarında karaciğer yağlanması ve inflamasyon üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu bileşikler, karaciğer hücrelerinde lipid birikimini azaltarak steatozun şiddetini hafifletmiş ve inflamatuvar yanıtları baskılayarak karaciğer sağlığını iyileştirmiştir. Araştırmada, bu bileşiklerin lipid metabolizmasını düzenleyen ve inflamasyonu azaltan moleküler yolakları aktive ettiği belirtilmiştir.

Bu çalışmalar, zebra balığının obezite, diyabet ve NAFLD gibi metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılacak terapötik ajanların geliştirilmesinde önemli bir araç olduğunu göstermektedir. Zebra balığı modelleri, düşük maliyeti ve kısa sürede sonuç alınabilmesi sayesinde, insan sağlığına yönelik yenilikçi tedavi yöntemlerinin oluşturulmasında değerli katkılar sunmaktadır.

Yağ Dağılımı ve Metabolizması

Diyetle indüklenen modeller

Zebra balıklarında obezite araştırmalarında abdominal yağ dağılımı ve metabolik süreçler sıklıkla değerlendirilir. Flynn vd. (2009) çalışmasında, lipid damlacıkları floresan boyama yöntemleriyle görselleştirilerek yağ birikiminin derecesi analiz edilmiştir. Araştırmanın sonuçlarında, yağ birikimiyle ilişkili genler olan FABP ve PPARG'nin ekspresyonunda artış tespit edilmiştir.

Elo vd. (2007) çalışmasında, obeziteye bağlı insülin direnci zebra balıklarında incelenmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen balıklarda, glikoz toleransı testleriyle insülin duyarlılığı değerlendirilmiş ve insülin sinyal lerinin bozulduğu, bunun sonucunda hiperglisemi geliştiği gözlemlenmiştir.

Schlegel ve Stainier'in (2007) çalışmasında, obezitenin zebra balıklarında karaciğer yağlanması ve steatoz ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir. Araştırmada, yüksek yağlı diyetle beslenen zebra balıklarının karaciğer hücrelerinde lipid birikiminin arttığı ve bu durumun karaciğerin normal işlevlerini olumsuz etkilediği tespit edilmiştir. Ayrıca, lipid birikiminin, hücre yapısında bozulmalara ve karaciğer metabolizmasının dengesizleşmesine yol açtığı vurgulanmıştır. Çalışma, obezitenin karaciğer sağlığı üzerindeki etkilerini incelemek için zebra balıklarının etkili bir model sunduğunu göstermektedir.

Tian vd. (2015) çalışmasında, zebra balıklarında omega-3 yağ asitleri gibi diyet takviyelerinin etkileri araştırılmıştır. Çalışmada, omega-3 yağ asidi

takviyesinin zebra balıklarında yağ birikimini önemli ölçüde azalttığı ve metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler sağladığı gözlemlenmiştir. Bu takviye, insülin sinyal yolaklarını iyileştirerek insülin direncini azaltmış ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlamıştır.

Ayrıca, omega-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuvar özellikleri, obeziteye bağlı düşük dereceli inflamasyonu azaltmada etkili olmuştur. Araştırmacılar, omega-3 takviyesinin zebra balıkları üzerinde gösterdiği bu etkilerin, insanlar üzerinde uygulanabilir tedavi yaklaşımları geliştirilmesi için umut vadettiğini belirtmiştir. Bu çalışma, omega-3 yağ asitlerinin obeziteyle ilişkili metabolik bozuklukların yönetiminde kullanılabilecek potansiyel bir diyet takviyesi olduğunu ortaya koymuştur. Howe vd. (2013) çalışmasında, tip 2 diyabetin insülin direnci ve pankreas beta hücre yetmezliği nedeniyle ortaya çıkan, dünya genelinde hızla artan prevalansa sahip bir metabolik hastalık olduğu belirtilmiştir. İnsan pankreası ile benzer şekilde, zebra balığı pankreası da insülin ve glukagon üreten hücre gruplarına sahip olmasıyla dikkat çekmektedir.

Bu yapısal benzerlik, zebra balığını, insülin sekresyonu, glikoz homeostazı ve metabolik hastalıkların mekanizmalarını araştırmak için ideal bir model haline getirmektedir. Çalışmada, zebra balıklarının, insülin salgılama süreçlerini incelemek ve glikoz metabolizmasındaki bozuklukların altında yatan genetik ve çevresel faktörleri anlamak için geniş bir araştırma yelpazesinde kullanıldığı vurgulanmıştır. Ayrıca, bu modelin, diyabet tedavisinde kullanılabilecek yeni farmakolojik hedeflerin ve terapötik stratejilerin geliştirilmesine yönelik önemli bir araç sunduğu ifade edilmiştir. Zebra balığı modeli, düşük maliyeti ve genetik manipülasyona açıklığı nedeniyle, diyabet ve diğer metabolik hastalıklarla ilgili araştırmalarda giderek daha fazla tercih edilmektedir.

Yüksek yağlı veya yüksek karbonhidratlı diyetlerle zebra balıklarında insülin direnci ve hiperglisemi oluşturulabilir. Diyetle indüklenen diyabet modeli, Tip 2 diyabetin çevresel ve diyet kaynaklı faktörlerini incelemede etkili bir yöntemdir.

Oka vd. (2010) yaptığı araştırmada, yüksek yağ içeren diyetle beslenen zebra balıklarında insülin duyarlılığının azaldığı, pankreas beta hücrelerinin fonksiyonunun bozulduğu ve bunun sonucunda hipergliseminin geliştiği gözlemlenmiştir. Çalışmada, diyabetin başlangıcında adipositlerin lipid depolama kapasitelerinin aşıldığı ve bu durumun insülin sinyal yolaklarında bozulmaya neden olduğu ortaya konulmuştur.

Bu bulgular, obezite ve diyabet arasındaki ilişkiyi anlamak ve insülin direncinin gelişiminde yağ dokusunun rolünü araştırmak için zebra balıklarının etkili bir model sunduğunu göstermektedir. Araştırmacılar, bu modelin, diyabetin patofizyolojik mekanizmalarını ve insülin sinyal yolaklarını hedefleyen terapötik yaklaşımların geliştirilmesinde faydalı bir araç olabileceğini vurgulamışlardır.

Zebra balığında diyabetle ilişkili genlerin mutasyonu veya genetik manipülasyonları yoluyla tip 2 diyabet modelleri oluşturulmaktadır. Özellikle insülin geninde leptin reseptöründe) veya glikoz taşıyıcı proteinlerde yapılan mutasyonlar, diyabet fenotipine yol açmıştır.

Elo vd. (2007) çalışmasında, zebra balıklarında glikoz homeostazının incelenmesi amacıyla oral glikoz tolerans testleri (OGTT) ve insülin duyarlılık testleri kullanılmıştır. Yüksek yağlı diyetle beslenen zebra balıklarında hiperglisemi ve insülin direnci geliştiği gözlemlenmiştir. Bu durum, glikoz metabolizmasındaki bozuklukların ve diyabetin ilerlemesiyle ilişkili mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır.

Araştırmada, insülin direnci ve glikoz toleransındaki değişimlerin, diyet kaynaklı metabolik bozuklukların bir sonucu olduğu vurgulanmıştır. Çalışmanın sonuçları, zebra balıklarının düşük maliyetli, genetik olarak manipüle edilebilir bir model olarak, diyabet ve insülin direncine yönelik terapötik yaklaşımlar geliştirilmesinde önemli bir araç olduğunu göstermiştir. Bu model, diyabetin farklı evrelerinin mekanizmalarını ve potansiyel tedavi hedeflerini araştırmak için değerli bilgiler sunmaktadır.

Zebra balıklarında pankreas beta hücrelerinin işlevi ve rejenerasyonu, insülin salgısı ve beta hücre rejenerasyonunu düzenleyen faktörler incelenerek araştırılmıştır.

Kinkel vd. (2010) yaptığı çalışmada, zebra balıklarında pankreas beta hücrelerinin işlevi ve rejenerasyonu, insülin salgısı ve beta hücre rejenerasyonunu düzenleyen faktörler incelenmiştir. Araştırmada, PDX1 geninin ekspresyonunun azalmasının, beta hücrelerin gelişimini olumsuz yönde etkilediği ve insülin üretim kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir.

PDX1 geni, pankreas gelişimi ve beta hücre işlevlerinde kritik bir rol oynamaktadır. Çalışmada, bu genin ekspresyonundaki azalma, beta hücre farklılaşmasını ve insülin sekresyonunu ciddi şekilde bozmuş, bu durum da glikoz homeostazını etkileyerek metabolik dengesizliklere yol açmıştır. Araştırmanın sonuçları, beta hücre rejenerasyonunun genetik ve moleküler temellerini anlamak için zebra balığı modelinin güçlü bir araç olduğunu ve bu bulguların diyabet tedavisine yönelik yeni stratejiler geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini ortaya koymuştur.

Schlegel ve Stainier'in (2007) yaptığı çalışmada, diyabetin ilerleyen aşamalarında zebra balıklarında karaciğer yağlanması (steatoz) ve serum lipid seviyelerinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Bu durum, diyabetin neden olduğu metabolik komplikasyonların, lipid metabolizmasındaki bozulmalarla doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir.

Araştırmada, zebra balıklarının lipid metabolizmasını düzenleyen moleküler ve genetik mekanizmalar incelenmiş ve bu modelin, diyabete bağlı komplikasyonların anlaşılmasında güçlü bir araç olduğu vurgulanmıştır. Özellikle, karaciğerin lipid birikimi ve dislipidemi ile ilişkili süreçlerin daha iyi anlaşılması, diyabet tedavisinde lipid metabolizmasına yönelik yeni terapötik hedeflerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir

Diyetle indüklenen obezite ve diyabet modellerinin yanı sıra, vitamin ve mineral eksikliklerinin biyolojik etkileri de zebra balığı modelleriyle kapsamlı bir şekilde incelenmektedir.

Vitamin ve Mineral maddeler ile ilgili yapılan çalışmalar

Zebra balığı, vitamin ve mineral eksikliklerinin biyolojik etkilerini anlamada güçlü bir model organizma olarak kullanılmaktadır. İnsanlarda görülen birçok vitamin ve mineral eksikliğinin biyokimyasal ve fizyolojik sonuçları, zebra balığı üzerinde çalışılarak anlaşılabilmekte ve tedavi yaklaşımları geliştirilebilmektedir.

D vitamini eksikliği, kemik mineralizasyonu ve iskelet gelişimi üzerinde olumsuz etkiler yaratır. Zebra balığı modellerinde yapılan araştırmalar, D vitamini eksikliğinin embriyonik iskelet gelişimini bozduğunu ve kemik mineralizasyonunu azalttığını göstermiştir (Henriksen vd., 2015). Eksiklik durumunda zebra balıklarında deformasyonlar ve kırılgan kemikler gözlenmiştir. Bu bulgular, insanlarda raşitizm ve osteoporoz gibi hastalıklarla ilişkilendirilen mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlamıştır. E vitamini eksikliği, hücresel hasarı artırarak oksidatif stresin birikmesine neden olur. Zebra balıklarında yapılan çalışmalar, E vitamini eksikliğinin embriyonik gelişimi geciktirdiğini ve nöral tüp defektlerine yol açtığını göstermiştir (Miller vd., 2014). Embriyonik gelişim sırasında artan oksidatif stres, zebra balıklarında organogenezde bozulmalara neden olmuştur. Bu bulgular, insanlarda fetal gelişimle ilişkili riskleri anlamada önemli bilgiler sunmaktadır.

B vitamini eksikliği (Folik asit ve B12) vitamini eksikliklerinin DNA sentezi ve hücresel bölünme üzerindeki etkileri zebra balığı modellerinde incelenmiştir. Eksiklik durumunda balıklarda nörolojik bozukluklar ve anemik semptomlar gözlenmiştir (Hong vd., 2016). Zebra balıklarındaki bu etkiler, insanlarda spina bifida ve megaloblastik anemi gibi hastalıkların mekanizmalarını anlamada değerli bir araç sağlamıştır.

Kalsiyum eksikliği Zebra balığı embriyolarında kalsiyum eksikliği, iskelet deformasyonlarına ve kas kasılmalarında sorunlara yol açmıştır (Lin vd., 2014). Eksiklik durumunda balıklarda motor fonksiyon bozuklukları ve gelişimsel anomaliler gözlenmiştir. Bu bulgular, insanlarda osteoporoz ve kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarını anlamada önemli bilgiler sağlamıştır. Demir eksikliği, zebra balığında hemoglobin üretiminin azalmasına ve anemiye neden olmuştur (Donovan vd., 2016). Eksiklik durumunda zebra balıklarında düşük hemoglobin seviyeleri ve yetersiz oksijen taşıma kapasitesi gözlenmiştir. Bu bulgular, insanlarda demir eksikliği anemisinin mekanizmalarını anlamada önemli katkılar sağlamıştır. Çinko eksikliği, zebra balığında büyüme geriliği ve bağışıklık sisteminin zayıflamasıyla ilişkilendirilmiştir (Hensley vd., 2011). Eksiklik durumunda zebra balıklarında büyüme oranlarının düştüğü, yaraların daha geç iyileştiği ve

enfeksiyonlara yatkınlığın arttığı gözlenmiştir. Bu bulgular, insanlarda çinko eksikliğinin etkilerini anlamada değerli bir kaynak oluşturmuştur.

Zebra balığı, bağırsak mikrobiyotasının diyetle olan etkileşimlerini incelemek için güçlü bir modeldir. Probiyotik takviyelerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki olumlu etkileri, zebra balığında yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Örneğin, *Lactobacillus* türlerinin zebra balıklarında bağışıklık sistemi ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak rapor edilmiştir (Falcinelli vd., 2015).

Her iki çalışma da zebra balıklarının, diyet kaynaklı metabolik bozuklukların moleküler ve hücresel düzeydeki etkilerini anlamak için ideal bir model sunduğunu göstermektedir. Bu bulgular, insanlarda obezite ve metabolik sendromla ilişkili karaciğer hastalıklarının mekanizmalarını incelemek ve bu hastalıklar için terapötik stratejiler geliştirmek açısından önemli bilgiler sağlamaktadır.

Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Zebra Balığı Modelleri Metabolizması

Zebra balığı modelleri, NAFLD'nin temelinde yatan lipid metabolizması bozukluklarını incelemek için ideal bir ortam sunar. Schlegel ve Stainier (2007)'in çalışmasında, zebra balığı modellerinin, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) temelinde yatan lipid metabolizması bozukluklarını incelemek için ideal bir araştırma ortamı sunduğu belirtilmiştir. Lipid damlacıklarının boyut ve yoğunluğu, floresan boyalar ve konfokal mikroskopi teknikleriyle kolaylıkla görselleştirilebilmiş ve bu yöntem, karaciğer hücrelerindeki lipid birikimini incelemek için etkili bir araç olarak kullanılmıştır.

Çalışmada, NAFLD'li zebra balıklarında lipid metabolizmasında görev alan genlerin, özellikle FABP (Fatty Acid Binding Protein) ve SREBP1 (Sterol Regulatory Element Binding Protein 1) genlerinin ekspresyonunda artış tespit edilmiştir. Bu genlerin aşırı ekspresyonu, karaciğer hücrelerindeki lipid birikimi ve metabolik dengenin bozulmasında kilit bir rol oynamaktadır. Araştırmanın bulguları, zebra balığı modellerinin, NAFLD'nin moleküler mekanizmalarını anlamak ve bu hastalığa yönelik terapötik hedefler geliştirmek için güçlü bir araç olduğunu ortaya koymuştur.

Yağlı karaciğer hastalığı (non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı-NAFLD), karaciğer hücrelerinde aşırı yağ birikimi ile karakterize edilen ve dünya çapında prevalansı giderek artan bir sağlık sorunudur. Metabolik sendrom, obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi durumlarla sıkça ilişkilendirilen NAFLD, ilerlediğinde non-alkolik steatohepatit (NASH), siroz ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi karaciğer hastalıklarına yol açabilir (Howe vd., 2013).

Bu bağlamda, zebra balıklarında yüksek yağlı veya yüksek fruktozlu diyetlerle oluşturulan modeller, NAFLD'nin diyetle ilişkili formlarını incelemek için etkili bir yöntem sunmaktadır

Minchin vd. (2015) çalışmasında, yüksek yağ içeren diyetle beslenen zebra balıklarında karaciğer hücrelerinde yağ damlacıklarının biriktiği, oksidatif stres seviyelerinin arttığı ve insülin direncinin geliştiği gözlenmiştir. Bu bulgular, yüksek yağ içeren diyetlerin karaciğer sağlığı ve metabolik süreçler üzerindeki olumsuz etkilerini ortaya koymuştur.

Oksidatif stres ve inflamasyon, NAFLD'nin ilerleyişinde kritik bir rol oynar. Zebra balığı modellerinde bu süreçler, inflamatuvar sitokinlerin ölçülmesi ve oksidatif stres belirteçlerinin analiz edilmesi yoluyla incelenmiştir.

Minchin vd. (2015) çalışmasında, yüksek yağlı diyetle beslenen zebra balıklarında inflamatuvar sitokinlerin, özellikle TNFA (Tümör Nekroz Faktörü Alfa) ve İL6 (İnterlökin-6) gen ekspresyonunda belirgin bir artış gözlenmiştir.

Bu bulgular, yüksek yağlı diyetin neden olduğu kronik inflamasyonun, obezite ve ilişkili metabolik hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Çalışmada, inflamatuvar sitokinlerin artışıyla birlikte, yağ dokusu ve karaciğer gibi metabolik organlarda inflamasyonun şiddetlendiği ve bu durumun metabolik dengenin bozulmasına katkıda bulunduğu belirtilmiştir.

NAFLD'nin ilerleyişinde mitokondriyal disfonksiyon önemli bir faktördür. Zebra balıklarında yapılan çalışmalar, lipid metabolizması ile ilişkili mitokondriyal bozuklukların karaciğer steatozu üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur.

Gut vd. (2013) çalışmasında, mitokondriyal işlevin düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan PGC-1alfa (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha) geninin baskılanmasının, zebra balıklarında karaciğer yağlanmasını artırdığı tespit edilmiştir.

PGC-1alfa geninin baskılanması, mitokondriyal enerji metabolizmasında bozulmalara ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde aksaklıklara yol açmıştır. Bu durum, karaciğer hücrelerinde lipid birikimini artırarak steatoz oluşumuna neden olmuştur. Çalışma, PGC-1alfa'nın lipid homeostazı ve mitokondriyal işlevin sağlanmasında kilit bir düzenleyici olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bu bulgular zebra balığının, mitokondriyal disfonksiyonun ve karaciğer yağlanmasının moleküler mekanizmalarını anlamak için etkili bir model sunduğunu ortaya koymaktadır.

Zebra balığı, diyet takviyelerinin NAFLD üzerindeki etkilerini incelemek için de kullanılmıştır. Polifenoller, antioksidanlar ve probiyotiklerin NAFLD semptomlarını hafiflettiği gösterilmiştir.

Huang vd. (2016)'da yaptığı çalışmada, kurkuminin zebra balıklarında lipid birikimini azalttığı ve oksidatif stresi baskıladığı gösterilmiştir. Araştırmada, kurkumin tedavisinin karaciğer hücrelerindeki lipid birikimini önemli ölçüde azalttığı ve antioksidan özellikleri sayesinde oksidatif stres seviyelerini düşürdüğü tespit edilmiştir.

Kurkumin, lipid metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlayarak karaciğer steatozunun hafifletilmesinde etkili olmuştur. Ayrıca, oksidatif stresin azalması, hücresel hasarın önlenmesine ve metabolik denge sağlanmasına yardımcı olmuştur. Bu bulgular, kurkuminin obezite ve ilişkili metabolik bozuklukların tedavisinde potansiyel bir doğal bileşik olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Gıda Güvenliği ve Toksikoloji

Zebra balığı, gıdalardaki toksik bileşenlerin vücut üzerindeki etkilerini değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu model, pestisitler, ağır metaller ve gıda katkı maddeleri gibi potansiyel risklerin hızlı ve düşük maliyetli bir şekilde test edilmesini mümkün kılmaktadır (Guilherme vd., 2019).

SONUÇ

Zebra balığı (*Danio rerio*), son yıllarda bilimsel araştırmalarda öne çıkan bir model organizma olarak dikkat çekmektedir. İnsan metabolizmasına olan benzerliği, genetik manipülasyon kolaylığı, düşük maliyetli bakım gereksinimleri ve hızlı üreme kapasitesi, zebra balığını gıda, beslenme ve sağlık bilimlerinde cazip bir araştırma modeli haline getirmiştir.

Gıda hammaddelerinin hazırlanması, işlenmesi ve depolanması sırasında ortaya çıkan sağlık ve beslenme ile ilgili sorunların incelenmesinde zebra balığının kullanımı birçok avantaj sunmaktadır. İnsan ve sıçanlar üzerinde yapılan deneylerin zaman, maliyet ve pratiklik açısından oluşturduğu zorluklar göz önüne alındığında, zebra balığı bu eksiklikleri gidermede etkili bir alternatif sunmaktadır.

Zebra balığı, özellikle mikrobesinlerin etkilerinin anlaşılması, obezite ve diyabet gibi kronik hastalıkların moleküler mekanizmalarının incelenmesi gibi beslenme biliminin farklı alanlarında önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca genetik düzenleme tekniklerindeki ilerlemeler ve ileri görüntüleme teknolojilerinin kullanımı, zebra balığı modellerinin araştırmalardaki önemini artırmaktadır.

Gelecekte, üniversitelerde zebra balığı laboratuvarlarının yaygınlaşmasıyla birlikte, gıda ve beslenme bilimindeki araştırmalarda zebra balığının rolünün daha da artması beklenmektedir. Bu gelişmeler, gıda kaynaklı hastalıkların mekanizmalarının anlaşılmasını hızlandırabilir, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir ve beslenme stratejilerinin daha iyi optimize edilmesine olanak tanıyabilir.

KAYNAKLAR

Ayaz, A. (2008). Yağlı Tohumların Beslenmemizdeki Yeri, Hacettepe Üniversitesi - Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü.

Başoğlu, F. (2014). Yemeklik Yağ Teknolojisi, Uludağ Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü, 4. Baskı.

Cahill, G. F. Jr. (2006). Fuel metabolism in starvation. *Annual Review of Nutrition, 26*(1), 1–22. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258.

Carten, J. D., Bradford, M. K., ve Farber, S. A. (2011). Glucocorticoid-induced obesity is linked to changes in lipid metabolism and inflammation in zebrafish. Endocrinology, 152(4), 1403–1410. https://doi.org/10.1210/en.2010-0887.

Cermak, N. M., van Loon, L. J. C., ve Jeukendrup, A. E. (2013). Carbohydrate supplementation during prolonged exercise. Sports Medicine, 43(11), 1121–1130. https://doi.org/10.1007/s40279-013-0079-0.

Cohen, A., Telfer, W., ve Hecht, A. (2005). Vitamin D deficiency causes aberrant bone development in zebrafish. *Bone, 36*(6), 890–899. https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.01.015.

Delbos, B. C., ve Clark, M. (2017). Nutritional management in zebrafish research. *Zebrafish, 14*(4), 314–319.

Falcinelli, S., Rodiles, A., Unniappan, S., Picchietti, S., Gioacchini, G., Merrifield, D. L., ve Carnevali, O. (2015). Probiotic treatment reduces appetite and glucose metabolism in zebrafish. Scientific Reports, 5, Article 7645. https://doi.org/10.1038/srep07645.

FAO. (2013). Dietary protein quality evaluation in human nutrition: Report of an FAO Expert Consultation. Rome: Food and Agriculture Organization.

FAO/WHO. (1991). Protein quality evaluation: Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation. Rome: Food and Agriculture Organization.

Flynn, E. J., Kuenstner, J. T., Trenkle, J. M., ve Peterson, R. T. (2009). High-fat diet-induced obesity and insulin resistance in zebrafish. *Endocrinology, 150*(4), 1591–1598. https://doi.org/10.1210/en.2008-1280.

Gropper, S. S., Smith, J. L., ve Carr, T. P. (2017). *Advanced nutrition and human metabolism* (7th ed.). Boston, MA: Cengage Learning.

Guilherme, S., Santos, M. A., Barroso, C., Loureiro, J., ve Pereira, R. (2019). Zebrafish bioassays for food safety assessment: A review. *Food and Chemical Toxicology, 127*, 70–81. https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.03.008

Gut, P., Reischauer, S., Stainier, D. Y. R., ve Arnaout, R. (2013). Whole-organism screening for gluconeogenesis identifies activators of fasting metabolism. *Nature Chemical Biology, 9*(2), 97–104. https://doi.org/10.1038/nchembio.1147

Henriksen, A. D., Davie, K., ve Godfrey, E. W. (2015). Vitamin D deficiency inhibits skeletal development in zebrafish larvae. *Journal of Bone and Mineral Research, 30*(4), 843–851. https://doi.org/10.1002/jbmr.2412

Hensley, J. R., Nilsson, T., ve Chen, L. J. (2011). Zinc deficiency impairs immune responses and growth in zebrafish. *Aquatic Toxicology, 105*(3–4), 370–375. https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2011.06.017

Hong, S., McKibben, J. M., Marin, C., ve Smith, S. B. (2016). Folate and vitamin B12 deficiency leads to impaired DNA repair and neurodevelopmental

defects in zebrafish. *Neurotoxicology, 55*, 80–87. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.05.001

Howe, K., Clark, M. D., Torroja, C. F., Torrance, J., Berthelot, C., Muffato, M., Collins, J. E., Humphray, S., McLaren, K., Matthews, L., McLaren, S., Sealy, I., Caccamo, M., Churcher, C., Scott, C., Barrett, J. C., Koch, R., Rauch, G. J., White, S., ve Stemple, D. L. (2013). The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature, 496*(7446), 498–503. https://doi.org/10.1038/nature12111.

Huang, Y., Zhou, J., Wang, S., Xie, G., Xia, S., ve Chen, Y. (2016). Curcumin mitigates nonalcoholic fatty liver disease by modulating lipid metabolism in zebrafish. *Lipids in Health and Disease, 15*, Article 74. https://doi.org/10.1186/s12944-016-0247-8

Hwang, W. Y., Fu, Y., Reyon, D., Maeder, M. L., Tsai, S. Q., Sander, J. D., Peterson, R. T., Yeh, J. R. J., ve Joung, J. K. (2013). Efficient genome editing in zebrafish using a CRISPR-Cas system. *Nature Biotechnology, 31*(3), 227–229. https://doi.org/10.1038/nbt.2501.

Jacobs, M. N., Nacci, D., ve Snyder, M. J. (2017). Omega-3 fatty acid supplementation enhances neurodevelopment in zebrafish. *PLoS ONE, 12*(4), e0175318.

Jequier, E. (2002). Pathways to obesity. *International Journal of Obesity, 26*(S2), S12–S17.

Jurczyk, A., Roy, N., Bajwa, R., Gut, P., Lipson, K., Yang, C., Covassin, L., Rossini, A. A., Philipson, L. H., ve Greiner, D. L. (2011). Dynamic glucoregulation and mammalian-like responses to metabolic and developmental disruption in zebrafish. *General and Comparative Endocrinology, 170*(2), 334–345. https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2010.10.010.

Kimmel, C. B., Ballard, W. W., Kimmel, S. R., Ullmann, B., ve Schilling, T. F. (1995). Stages of embryonic development of the zebrafish. *Developmental Dynamics, 203*(3), 253–310.

Lawrence, C. (2016). The husbandry of zebrafish (*Danio rerio*): A review. *Aquaculture, 465*, 240–252.

Lin, C. H., Chen, Y. C., Lee, T. H., ve Hwang, P. P. (2014). Calcium deficiency disrupts muscle function and development in zebrafish embryos. *PLoS ONE, 9*(8), e105188. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105188.

Mahan, L. K., Raymond, J. L., ve Escott-Stump, S. (2017). *Krause's food & the nutrition care process* (14th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.

Michel, M., Page-McCaw, P. S., Chen, W., ve Cone, R. D. (2016). Leptin signaling regulates glucose homeostasis, but not adipostasis, in the zebrafish. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 113*(11), 3084–3089. https://doi.org/10.1073/pnas.1513212113.

Miller, G. W., Labut, E. M., Lebold, K. M., Floeter, A., Tanguay, R. L., ve Traber, M. G. (2014). Vitamin E deficiency impairs neurological function and development in zebrafish. *Free Radical Biology and Medicine, 71*, 262–271. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.001.

Minchin, J. E. N., ve Rawls, J. F. (2015). High-fat diet-induced metabolic disorders in zebrafish. *Disease Models & Mechanisms, 8*(5), 579–588. https://doi.org/10.1242/dmm.019075.

Moughan, P. J. (2003). Dietary protein quality for humans: Current scientific knowledge and future research needs. *British Journal of Nutrition, 108*(S2), S23–S27.

Oka, T., Nishimura, Y., Zang, L., Hirano, M., Shimada, Y., Wang, Z., ve Nishimura, N. (2010). Diet-induced obesity and diabetes in zebrafish shares common pathophysiological pathways with mammalian models. *BMC Physiology, 10*(1), Article 21. https://doi.org/10.1186/1472-6793-1.

Phillips, S. M., Fulgoni, V. L., Heaney, R. P., Nicklas, T. A., Slavin, J. L., ve Weaver, C. M. (2016). Protein quality as a determinant of protein metabolism and muscle synthesis. *American Journal of Clinical Nutrition, 104*(3), 676–683. https://doi.org/10.3945/ajcn.116.133819.

Schlegel, A., ve Stainier, D. Y. R. (2007). Microsomal triglyceride transfer protein regulates lipid metabolism in zebrafish. *Nature Genetics, 39*(3), 234–236.

Simopoulos, A. P. (2010). The omega-6/omega-3 fatty acid ratio: Health implications. *Oléagineux, Corps gras, Lipides, 17*(5), 267–275.

Tainaka, T., Murakami, S., Yamashita, S., Yamazaki, H., Ikezaki, M., Matsumoto, M., ve Saito, K. (2011). Resveratrol suppresses liver steatosis in diet-induced obese zebrafish. *Molecular Nutrition & Food Research, 55*(4), 725–732. https://doi.org/10.1002/mnfr.201000613.

Tian, L., Li, Q., Li, H., Eslamloo, K., ve Xu, C. (2015). Omega-3 fatty acids prevent high-fat diet-induced obesity in zebrafish. *Lipids in Health and Disease, 14*(1), Article 146. https://doi.org/10.1186/s12944-015-0146-5.

Watts, S. A., ve Powell, M. L. (2014). Dietary requirements and feeding regimes for zebrafish. In H. Ackermann (Ed.), *The zebrafish in biomedical research: Biology, husbandry, diseases, and research applications* (pp. 275–289). Boston, MA: Academic Press.

Westerfield, M. (2000). *The zebrafish book: A guide for the laboratory use of zebrafish (Danio rerio)*. Eugene, OR: University of Oregon Press.

Yang, X., Qian, K., Zhang, L., Zhang, Z., Li, H., Chen, J., ve Luo, Z. (2018). GLP-1 agonists reduce appetite and adiposity in diet-induced obese zebrafish. *Journal of Diabetes Research,* Article ID 9384085. https://doi.org/10.1155/2018/9384085.

Yoon, Y., Lee, Y., Kim, J., Kang, H. J., Kim, J. Y., ve Kim, J. W. (2010). Streptozotocin-induced beta cell toxicity in zebrafish models for type 1 and type 2 diabetes. Diabetologia, 53(3), 571–581. https://doi.org/10.1007/s00125-009-1628-8.

Young, V. R., ve Pellet, P. L. (1994). Plant proteins in relation to human protein and amino acid nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition, 59*(5 Suppl), 1203S–1212S. https://doi.org/10.1093/ajcn/59.5.1203S.

Kamu Hastanelerinin Radyoloji Hizmetlerinde Dış Kaynak Kullanımının EKAP Üzerinden İncelenmesi

Engin TEKİN[1]
Serpil EMİKÖNEL[2]
İbrahim TÜRKMEN[3]

1- Öğr. Gör. Dr. Uşak Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, engin.tekin@usak.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-7073-3301.
2- Öğr. Gör. Uşak Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, serpil.emikonel@usak.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-4645-2454.
3- Öğr. Gör. Dr. Uşak Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yönetim ve Organizasyon Bölümü, ibrahim.turkmen@usak.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-1558-0736.

ÖZET

Sağlık hizmetlerinin sunumunda maliyetlerin artmasıyla birlikte sağlık sektöründe dış kaynak kullanımı yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Hastanelerde önemli bir maliyet kalemi de görüntüleme cihazlarıdır. Hastaneler sürekli gelişen ve maliyeti artan görüntüleme cihazlarını dış kaynak kullanımı ile temin etmektedir. Ayrıca hem görüntüleme sayısının artması hem de radyolog eksikliği nedeniyle radyolojik görüntülerin yorumlanmasında da dış kaynak kullanımı yöntemine başvurulmaktadır. Bu bölümde kamu hastanelerinin 2023 yılında radyoloji hizmetleri ile ilgili hizmet alım ihaleleri "Elektronik Kamu Alımları Platformu" (EKAP) üzerinden incelenmiştir. 2023 yılında 61 ilde hizmet veren kamu hastaneleri 296 ihale yapmıştır. Bu ihalelerden 175'i (%59) açık ihale usulü, 121'i (%49) pazarlık usulü ile yapılmış olup, 220'si (%74) sonuçlanırken 76 tanesi (%26) iptal edilmiştir. İhalelerin 33'ü teklif veren isteklinin olmaması ve 30'u verilen tekliflerin yaklaşık maliyetin üzerinde olması nedeniyle iptal edilmiştir. Yapılan ihalelerin 151'i bir yıldan daha kısa süreli iken 114'ü 24-36 ay arasındaki süreyi kapsamaktadır. En çok dış kaynak kullanımına başvurulan görüntüleme ve raporlama hizmetleri; manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT)'dir. İhale sonucunda imzalanan sözleşme bedelleri incelendiğinde en düşük 319.000,00 TL, en yüksek 649.735.842,77 TL olup toplamda 1.434.942.198,00 TL'dir. Türkiye'de kamu hastanelerinin büyük çoğunluğu radyoloji hizmetlerinde dış kaynak kullanımına başvurduğu tespit edilmiştir. Dış kaynak kullanımına başvurmanın en önemli nedeni maliyetleri düşürmek olmakla birlikte kalite, verimlilik, etkililik, etkinlik, teknolojiye erişim, eğitim, sağlık hizmeti süreci, sağlık profesyonelleri ve hastalar açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir. Son olarak dış kaynak kullanımının öngörülmeyen maliyetleri, fırsatçı davranışlar, kültür çatışmaları, bilgi güvenliği, temel yetenekleri kaybetme ve tedarikçiye bağımlı hale gelme gibi unsurları için gerekli önlemler alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler – Dış Kaynak Kullanımı, Ekap, Görüntüleme Hizmetleri, Hizmet Alımı, Radyoloji.

GİRİŞ

Dış kaynak kullanımı, bir örgütün kendi kaynaklarını kullanmak yerine belirli faaliyetleri ve hizmetleri dışarıdan sağlayan üçüncü taraflara devretmesi anlamına gelmektedir (Ivanova ve Vodenova, 2019). Bu yaklaşım, çeşitli sektörlerde olduğu gibi sağlık hizmetlerinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Sağlık hizmetlerinde dış kaynak kullanımı, sağlık hizmeti sağlayıcılarının, belirli hizmetleri uzmanlaşmış şirketlerden veya profesyonellerden temin etmesidir. Özellikle sağlık sektöründeki artan

maliyetler, personel yetersizlikleri ve teknolojiye yapılan büyük yatırımlar, dış kaynak kullanımını daha cazip hale getirmiştir (Berry vd., 2021; Tekin ve Emikönel, 2023). Ancak, bu süreçlerin doğru yönetilmesi ve denetlenmesi, hizmet kalitesinin korunması açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle dış kaynak kullanımı bir satın alma ve işbirliği olmasının yanı sıra stratejik bir karar olarak ele alınmalıdır (Gilley ve Rasheed, 2000).

Sağlık hizmetlerinde dış kaynak kullanımı, hastaneler, klinikler ve diğer sağlık kuruluşlarının maliyetleri düşürme, verimliliği artırma ve uzmanlaşmış hizmetlerden faydalanma amacıyla başvurulmaktadır. Sağlık kuruluşları temizlik, güvenlik, yemek, bilgi sistemleri, laboratuvar testleri gibi çeşitli alanlarda dış kaynak hizmet sağlayıcılarıyla işbirliği yapmaktadır. Hastanelerde dış kaynak kullanımı 1990'lü yıllarda klinik dışı hizmetlerde (yemek, temizlik, güvenlik, ulaşım vb.) kullanılmaya başlanmıştır. 2000'li yıllardan sonra ise maliyetlerin yükselmesi nedeniyle laboratuvar ve görüntüleme hizmetlerinde dış kaynak kullanılmaktadır. Günümüzde dış kaynak kullanımı sağlık sektöründe çok çeşitli hizmetlerde kullanılmaktadır. Çil Koçyiğit ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan araştırmada, kamu hastanelerinde 39 farklı faaliyet ve hizmette dış kaynak kullanıldığı tespit edilmiştir. Rahimi ve arkadaşlarına (2011) göre, hastaneler yıllık toplam bütçelerinin %5'ini dış kaynak kullanımına harcamaktadır.

Sağlık hizmetlerinde dış kaynak kullanımı, radyoloji hizmetlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Radyoloji hizmetlerinin teknolojiye dayalı olması, teknolojinin sürekli gelişmesi ve maliyetlerin yüksek olması nedeniyle dış kaynak kullanımı hastaneler için stratejik bir tercih haline gelmiştir. Hastaneler talep artışı nedeniyle bekleme sürelerinin azaltılması ve kalitenin artırılması amacıyla görüntüleme ve raporlama olmak üzere radyoloji hizmetlerinde dış kaynak kullanmaya başlamıştır (Dixon ve FitzGerald, 2008; Emikönel, Tekin ve Türkmen, 2023). Ayrıca hastanelerde radyoloji çalışanı eksikliği nedeniyle dış kaynak kullanımı daha fazla tercih edilmektedir (Shiels, 2010). Bu bölümde, 2023 yılında Türkiye'deki kamu hastanelerinin radyoloji hizmetlerinde gerçekleştirdiği dış kaynak kullanımına, EKAP üzerinden yapılan incelemelerle odaklanılmaktadır. İlk olarak, dış kaynak kullanımıyla ilgili teorik açıklamalar sunulmuş, ardından 2023 yılına ait dış kaynak kullanımıyla ilgili veriler paylaşılmıştır.

DIŞ KAYNAK KULLANIMI

Dış kaynak kullanımı, bir işletmenin ürün ya da hizmeti, daha verimli ve etkili bir şekilde üretebilecek bir dış firma ile anlaşarak gerçekleştirmeyi ve bu sayede rekabet avantajı elde etmeyi amaçlayan bir iş ve yönetim stratejisi olarak tanımlanabilir (Ishizaka vd., 2019). Dış kaynak kullanımı, bir işletmenin kendi personelinin üstlendiği görevleri, başka bir işletmeye belirli bir sözleşme çerçevesinde devretmesi anlamına gelmektedir. Bu süreçte işleri

devralan işletmenin üretim sürecinde uzmanlık, verimlilik, güvenilirlik, kalite ve maliyet açısından rekabet avantajına sahip olması gerekmektedir (Perry, 1997).

Sağlık kuruluşlarında, özellikle hastanelerde, dış kaynak kullanımı giderek daha yaygın hale gelmiştir. Sağlık sektöründe dış kaynak kullanımının artmasının temel sebeplerinden biri, sağlık yöneticilerinin klinik mükemmellik hedeflerine ulaşırken aynı zamanda karlılık ve verimliliği sürdürmek istemeleridir. Hem sağlık hizmetlerinde hem de sağlık dışındaki alanlarda dış kaynak kullanımının temel prensibi, belirli bir alanda uzmanlaşmış ve ölçek ekonomisi sağlayabilen firmalarla işbirliği yapmaktır (Berry vd., 2021). Türkmen, Emikönel ve Tekin (2024) tarafından gerçekleştirilen literatür taramasına göre, hastanelerin dış kaynak kullanmaya yönelmesinin başlıca 7 nedeni şu şekilde belirlenmiştir:

1. Temel yetkinliklere odaklanmak,
2. Hizmet kalitesini artırmak,
3. Maliyetleri düşürmek,
4. Yüksek tutarlı yatırımları finanse etmek,
5. Uzman işgücü eksikliğini gidermek,
6. Verimliliği artırmak,
7. Hizmeti yaygınlaştırmak ve sürekliliğini sağlamak.

Dış kaynak kullanımı açısından özel ve kamu hastaneleri arasında belirgin farklar bulunmaktadır. Kamu hastaneleri personel yetersizliği, mali sınırlamalar ve verimlilik gibi sebeplerle dış kaynak kullanırken, özel hastaneler hizmet kalitesini artırmak, maliyetleri düşürmek ve ana faaliyet alanlarına odaklanmak amacıyla dış kaynak kullanmaktadır. Bu durum, dış kaynak kullanımının kapsamının da kamu ve özel hastaneler arasında farklılaşmasına yol açmıştır. Özel hastaneler genellikle yemek, güvenlik, temizlik ve ambulans hizmetleri gibi alanlarda dış kaynak kullanırken, kamu hastaneleri bu hizmetlere ek olarak radyoloji, laboratuvar ve biyomedikal gibi alanlarda da dış kaynak kullanımına başvurmaktadır (Söyler ve Kurtuldu Zekioğlu, 2017).

Günümüzde hastaneler, hizmet kalitesini artırmak, maliyetleri düşürmek, büyük yatırımlardan kaçınmak, uzman iş gücü açığını kapatmak, verimliliği ve hizmet kalitesini artırmak gibi hedeflerle dış kaynak kullanımına yönelmiştir. Ancak bu hedeflere ulaşmak her zaman mümkün olmamaktadır. Dış kaynak kullanımının bazı riskleri bulunmaktadır. Bu riskler, temel yetkinliklerin kaybedilmesi, hizmet süreçleri ve kalitesi üzerindeki kontrolün zayıflaması, öngörülemeyen maliyetlerin ortaya çıkması, dış tedarikçilere bağımlılığın artması, bilgi güvenliği ve gizliliği ile ilgili sorunlar, kültürel farklılıkların yarattığı zorluklar ve eğitim süreçlerindeki aksaklıkları içermektedir. Bu nedenle dış kaynak kullanımına gidilmeden önceki hazırlık, uygulama ve çıkış sürecinde yer alan faaliyetlerin stratejik olarak yönetilmesi gerekmektedir (Türkmen vd., 2024).

Başarısız 100 dış kaynak kullanımını incelediği çalışmasında Barthélemy (2003), başarısızlık nedeni olarak yapılan yedi hata belirlemiştir. Bu hatalar şunlardır:

1. Dış kaynak kullanımı için uygun olmayan faaliyetlerde dış kaynak kullanmak,
2. Hatalı tedarikçi seçimi yapmak;
3. Kötü bir sözleşme yapmak,
4. Personel ile ilgili sorunları göz ardı etmek,
5. Dış kaynak kullanılan faaliyet üzerindeki kontrolü kaybetmek,
6. Dış kaynak kullanımının gizli maliyetlerini gözden kaçırmak,
7. Dış kaynak kullanımını sona erdirme ve çıkış stratejisini oluşturmamak.

Dış kaynak kullanımı sürecindeki faaliyetlerin yönetiminde yapılan hatalar dış kaynak kullanımının sağladığı avantajların dezavantaja dönüşmesine neden olmaktadır. Dış kaynak kullanımı hastanelerin temel yetkinliklerine daha fazla odaklanmasını sağlamaktadır (Barthélemy, 2003). Ancak temel yetkinliklerin yanlış belirlenmesi ve stratejik faaliyetlerin dış sağlayıcılara devredilmesi rekabet avantajının ve yeteneklerinin kaybedilmesine neden olmaktadır (Mol, 2007; Brant-Zawadzki, 2007; Altman ve Gunderman, 2008). Dış kaynak kullanımı ile girdi, üretim ve yatırım maliyetleri düşürülmektedir (Tavakol vd., 2011; Uğurlu ve Bozdemir, 2022). Ancak dış kaynak kullanımının görünmeyen ve beklenmeyen maliyetleri ortaya çıkmaktadır (Bardy ve Becker, 2019; Olofsson vd., 2019). Hastanelerde dış kaynak kullanımı çalışan verimliliğini ve performansını artırmaktadır (Karahan, 2009; Gözüküçük ve Çelik, 2012). Dış kaynak sağlayıcının yetersizlikleri ve fırsatçı davranışları verimsizliğe neden olabilmektedir.

Hastanelerde dış kaynak kullanımı, sağlık hizmetlerinin kalitesinin artırılmasına (Mabonesho, 2022), yüksek yatırım gerektiren tıbbi cihazlara erişilmesine (Sharpe, 1997; Mol, 2007), esnekliğin sağlanmasına (Kılıç ve Koç, 2016) ve riskin paylaşılmasına önemli katkılar sağlamaktadır. Ancak dış kaynak kullanımı sürecinin doğru yönetilmemesi; yeni risklerin ortaya çıkmasına, (Berry vd., 2021), kişisel sağlık bilgilerinin gizlilik ve güvenlik ihlallerine (Aygün ve Sevim, 2024), klinik hizmetler üzerindeki kontrolün kaybedilmesine (Mark, Parslow ve Tomaszewski, 2018), hastane ile dış tedarikçi arasında değerler, beklentiler, kültür ve iş yapma şekilleri arasındaki farklılıkların çatışmalara neden olmasına (Weaver vd., 2013; Kılıç ve Güdük, 2017) ve iletişim problemlerinin yaşanmasına (Dixon ve FitzGerald, 2008; Graham vd., 2019; Berry vd., 2021; Çetin vd., 2021) neden olmaktadır. Ayrıca dış kaynak kullanımı sürecinde hastane çalışanlarının yaparak öğrenme, zımni bilgiyi elde etme, beceri kaybı gibi olumsuzluklar yaşaması muhtemeldir (Mol, 2007; Dixon ve FitzGerald, 2008; Mark vd., 2018). Dış kaynak kullanımındaki en büyük tehlike ise işletmenin temel faaliyetlerini dış tedarikçiye devretmesi sonucunda tedarikçiye aşırı bağımlı hale gelmesi, "içi

boş şirketlere" dönüşmesi ve hayati tehlike yaşamasıdır (Bettis, Bradley ve Hamel, 1992).

Hastaneler, dış kaynak kullanımını verimli bir şekilde yönetmek, elde edilebilecek faydalardan yararlanmak ve potansiyel risklerden kaçınmak için stratejik bir yaklaşım benimsemelidir. Dış kaynak kullanımında başarılı olabilmek ve olumsuz sonuçlardan korunmak amacıyla hastanelerin benimseyebileceği stratejilerle ilgili literatürde şu öneriler bulunmaktadır (Türkmen vd., 2024):

- Hastaneler, hangi hizmetlerde dış kaynak kullanımına başvuracaklarını stratejik bir şekilde belirlemelidir.
- Dış kaynak sağlayan firmanın uzmanlık alanı, deneyimi ve güvenilirliği objektif kriterlere dayalı olarak değerlendirilmelidir.
- Dış kaynak kullanımıyla ilgili sözleşmeler düzgün bir şekilde hazırlanmalı ve gerektiğinde esneklik sağlanmalıdır.
- Fırsatçı yaklaşımlardan kaçınmak için dış kaynak sağlanan firmanın performansı belirlenen kriterlere göre düzenli olarak izlenmelidir.
- Hastane ile dış tedarikçiler arasındaki kültürel farklılıklar, yönetim anlayışları ve iş yapış biçimlerinden kaynaklanabilecek iletişim sorunları ve çatışmalar için uygun iletişim kanalları oluşturulmalıdır.
- Dış kaynak sağlayan firma faaliyetlerini, kişisel sağlık verileri ve hasta bilgileriyle ilgili güvenlik ve gizlilik standartlarına uygun olarak yürütmelidir.
- Dış kaynak kullanımının sona erdirilmesi durumunda, çıkış stratejileri açık ve uygulanabilir bir şekilde belirlenmelidir.

RADYOLOJİ HİZMETLERİNDE DIŞ KAYNAK KULLANIMI

Birçok sektörde olduğu gibi, sağlık kurumları da yemek, güvenlik, bilgi teknolojileri, temizlik, hasta kabul ve danışmanlık, çamaşırhane, sterilizasyon ve bahçe düzenlemesi gibi destekleyici hizmetleri dış kaynak kullanarak temin etmektedir. Bununla birlikte, günümüzde bu tür hizmetlerin ötesinde, laboratuvar ve radyoloji gibi destekleyici tıbbi hizmetlerin de dışarıdan sağlanması yaygınlaşmıştır. Kamu hastaneleri, temel sağlık hizmeti (tanı ve tedavi) süreçlerini destekleyen tıbbi hizmetleri genellikle ihale yoluyla dış hizmet sağlayıcılarından temin etmektedir (Bozdemir ve Öcel, 2016).

Dış kaynak kullanımı, radyolojik hizmetlerin daha etkin, maliyet açısından uygun ve kaliteli bir şekilde sunulmasını sağlamak amacıyla, genellikle alanında uzman radyoloji firmaları veya hizmet sağlayıcıları ile yapılan işbirliklerini ifade etmektedir. Bu uygulama, özellikle gece ve hafta sonları gibi zaman dilimlerinde yeterli sayıda radyolog bulunmayan hastanelerde daha yaygın bir şekilde tercih edilmektedir (Shiels, 2010).

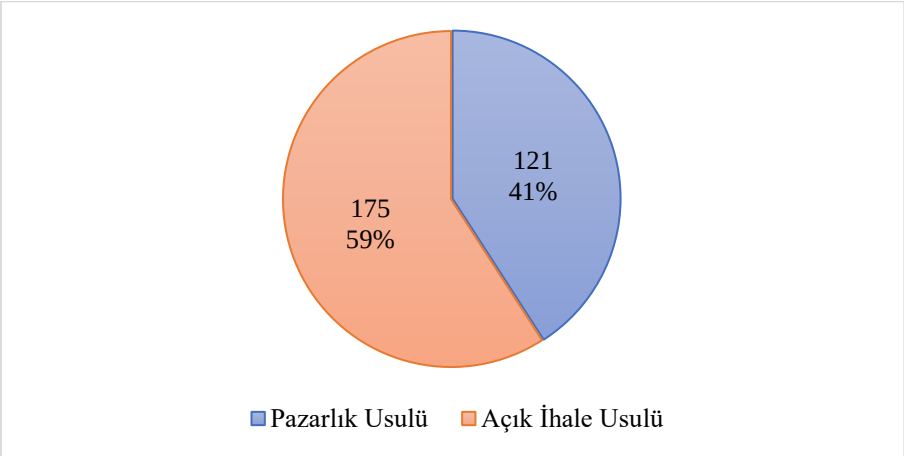
EKAP, kamu kurumlarının saydamlık, rekabet, eşitlik, güvenilirlik, kamuoyu denetimi ilkeleri gereğince tüm ihale süreçlerini yürüttüğü ve ihale bilgilerini kamuoyu ile paylaştığı elektronik bir platformdur. EKAP'ta kamu kurumlarının yapmış olduğu ihalelerle ilgili "ihalenin ili, kurumu, tarihi, saati, usulü, ilanı, dokümanı, şartnameleri, sözleşme tasarısı, sonucu, yüklenici vb." tüm bilgiler paylaşılmaktadır. EKAP üzerinden 2010 yılından itibaren tüm kamu kurumlarının yapmış olduğu ihale bilgilerine ulaşılabilmektedir. Bu bölümde kamu hastanelerinin 2023 yılı içerisinde dış kaynak kullanımı ile aldıkları radyoloji hizmetlerine ilişkin ihaleler EKAP üzerinden incelenmiştir. Radyoloji hizmetleri ile ilgili yapılan ihalelerin "ili, usulü, sonucu, ihale iptal nedenleri, süreleri, hizmet türü, sözleşme bedelleri ve yüklenici firmalar" açısından incelenmiştir.

2023 yılında radyoloji hizmetleri ile ilgili 296 ihale yapılmıştır. En çok ihale yapan iller Ankara (23), Kocaeli (20), Antalya (19), Aydın (16), İstanbul (15) ve İzmir (15) olmak üzere toplam 61 ilde 296 radyoloji hizmetleri ile ilgili ihale yapılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: İllere Göre İhale Sayıları

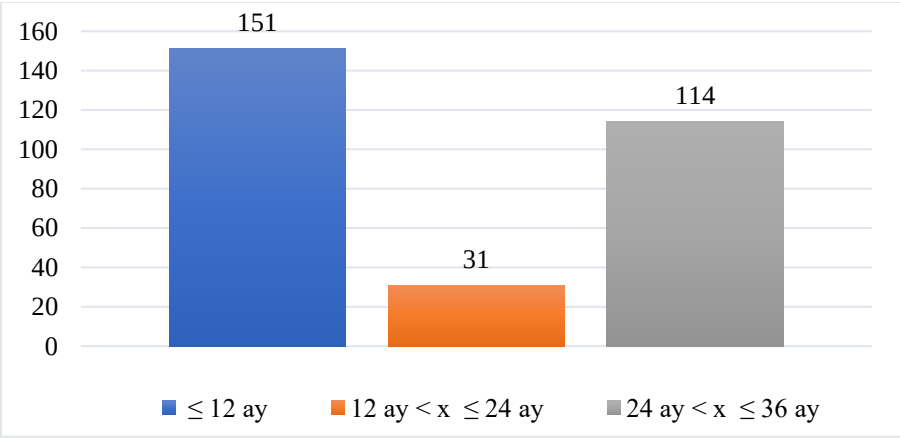
SN	İl	n	SN	İl	n	SN	İl	n
1	Ankara	23	**22**	Adana	5	**43**	Hakkâri	2
2	Kocaeli	20	**23**	Samsun	4	**44**	Bitlis	1
3	Antalya	19	**24**	Kars	4	**45**	Bingöl	2
4	Aydın	16	**25**	Giresun	4	**46**	Balıkesir	1
5	İstanbul	15	**26**	Gaziantep	4	**47**	Aksaray	2
6	İzmir	15	**27**	Erzurum	4	**48**	Yozgat	1
7	Ordu	11	**28**	Denizli	4	**49**	Tunceli	1
8	Zonguldak	10	**29**	Van	3	**50**	Şanlıurfa	1
9	Konya	10	**30**	Sivas	3	**51**	Sinop	1
10	Mersin	8	**31**	Edirne	3	**52**	Niğde	1
11	Kütahya	8	**32**	Çorum	3	**53**	Kırşehir	1
12	Diyarbakır	7	**33**	Bolu	3	**54**	Karabük	1
13	Çanakkale	7	**34**	Ağrı	3	**55**	Isparta	1
14	Trabzon	4	**35**	Yalova	2	**56**	Hatay	1
15	Manisa	6	**36**	Uşak	2	**57**	Çankırı	1
16	Erzincan	6	**37**	Tekirdağ	2	**58**	Burdur	1
17	Bursa	6	**38**	Rize	2	**59**	Batman	1
18	Sakarya	5	**39**	Malatya	2	**60**	Artvin	1
19	Muğla	5	**40**	Kırklareli	2	**61**	Ardahan	1
20	Mardin	5	**41**	Kayseri	2	**Toplam**		**296**
21	Bilecik	5	**42**	Kahramanmaraş	2			

4734 sayılı "Kamu İhale Kanunu"na göre "açık ihale usulü, belli istekliler arasında ihale usulü ve pazarlık usulü" olmak üzere üç ihale usulü bulunmaktadır (Madde 18). Açık ihale usulü, "*bütün isteklilerin teklif verebildiği usuldür*" (Madde 19). Belli istekliler arasında ihale usulü "*yapılacak ön yeterlik değerlendirmesi sonucunda idarece davet edilen isteklilerin teklif verebildiği usuldür*" (Madde 20). Pazarlık usulü, temel ihale usulü olmayıp acil ve olağanüstü durumlarda kanunda belirtilen hallerde kullanılan ihale usulüdür (Madde 20). 2023 yılında radyoloji hizmetleri ile ilgili yapılan ihalelerin 175'i (%59) açık ihale ve 121'i (%41) pazarlık usulü ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: İhale Usulüne Göre İhale Sayıları

Kamu kurumlarının hizmet alımlarında ihale süresi 3 yıla kadar olabilmektedir. 2023 yılında yapılan radyoloji hizmetleri ile ilgili ihalelerin süreleri 10 gün ile 36 ay arasında değişmektedir.

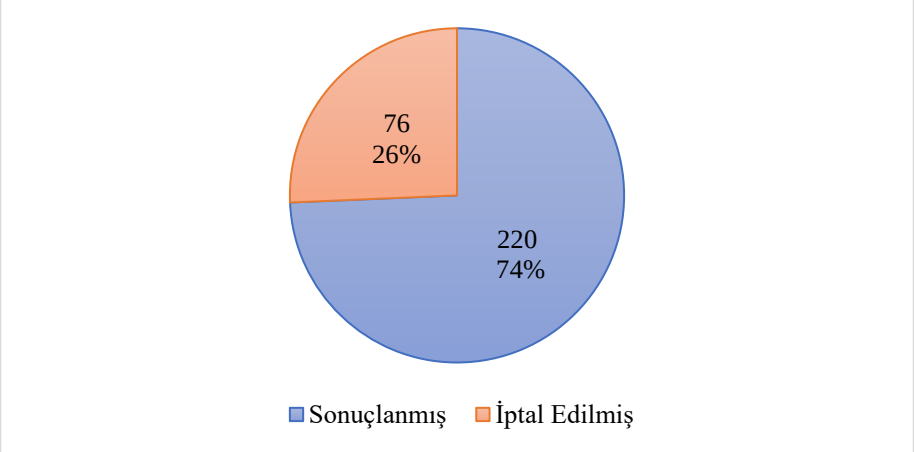


Şekil 2: İhale Süreleri

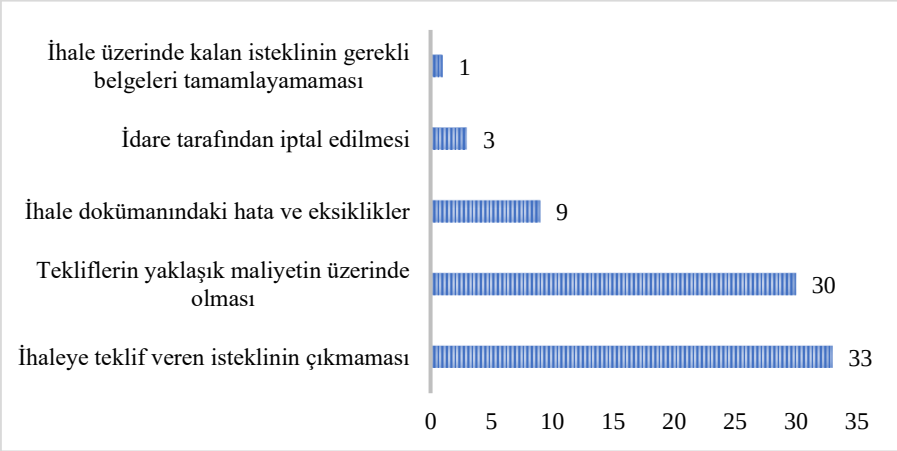
Radyoloji hizmet alım ihalelerinin 151'i (%51) 12 ay ve daha kısa süreli, 31'i (%10,5) 12 aydan 24 aya kadar süreli ve 114'ü (%38,5) 24 aydan 36 aya kadar sürelidir. İhalelerin 46 tanesi 3 ay, 92 tanesi 36 aylık olarak yapılmıştır. Pazarlık usulü ile yapılan ihalelerin tamamı doğası gereği 12 aydan daha kısa sürelidir. Çünkü pazarlık usulü acil ve olağanüstü durumlarda yapılmaktadır. Açık ihale sürecindeki herhangi bir aksama nedeniyle radyoloji hizmetlerinin kesintiye uğramaması ve hizmetin devamlılığını sağlamak için kısa süreli olarak hastaneler pazarlık usulüne başvurmuştur. Açık ihale usulü temel ihale usulüdür. Bu nedenle kamu hastaneleri uzun süreli (12-36 ay)

radyoloji hizmetlerinde açık ihale usulünü kullanarak dış kaynak kullanımını gerçekleştirmektedir (Şekil 2).

2023 yılında radyoloji hizmetleri ile ilgili yapılan ihalelerin 220'si (%74) sonuçlanmış, 76'sı (%26) iptal edilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: İhale Sonucuna Göre İhale Sayıları



Şekil 4: İhalelerin İptal Nedenleri

Kamu İhale Kanununa göre, "*İdarenin gerekli gördüğü veya ihale dokümanında yer alan belgelerde ihalenin yapılmasına engel olan ve düzeltilmesi mümkün bulunmayan hususların bulunduğunun tespit edildiği hallerde*" ihaleler iptal edilebilmektedir (Madde 16). 2023 yılında radyoloji hizmetleri ile ilgili yapılan ihalelerin iptal nedenleri şunlardır (Şekil 4):

- İhaleye teklif veren isteklinin çıkmaması (%43,4)
- Tekliflerin yaklaşık maliyetin üzerinde olması (%39,5)

- İhale dokümanındaki hata ve eksiklikler (%11,8)
- İdare tarafından iptal edilmesi (%3,9)
- İsteklinin gerekli belgeleri tamamlayamaması (%1,3)

2023 yılında radyoloji hizmetleri ile ilgili yapılan ihalelerin en çok teklif veren isteklinin olmaması ve tekliflerin yaklaşık maliyetin üzerinde olması nedeniyle iptal edildiği görülmektedir.

Günümüzde görüntüleme teknolojisi gelişmiş ve çeşitlenmiş olup hastalıkların tanı ve tedavisinde "röntgen, ultrason, MR, BT, pozitron emisyon tomografisi ve mamografi" cihazları kullanılmaktadır (Wang ve Summers, 2012; Emikönel, Türkmen ve Tekin, 2024). Türkiye'de kamu hastaneleri radyoloji hizmetlerinden görüntüleme, raporlama ve PACS sistemi için dış kaynak kullanmaktadır. 2023 yılında en fazla görüntüleme ve raporlama hizmeti için ihale yapılmıştır. En çok MR ve BT görüntüleme ve raporlama hizmeti alınmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Hizmet ve Görüntüleme Türüne Göre İhale Sayıları

Hizmet Türü	**Görüntüleme Türü**	**Sayı**
Görüntüleme (n= 270)	MR	154
	BT	94
	PET-CT	9
	Nükleer Tıp	5
	Mamografi	3
	Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi	3
	Kemik Dansitometrisi	1
	Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA)	1
Raporlama (n= 173)	MR	100
	BT	70
	Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi	3
Sistem (n= 7)	PACS	7

2023 yılında kamu hastanelerinde radyoloji hizmetlerinde dış kaynak kullanımı için toplam 1.434.942.198,00 TL değerinde sözleşme imzalanmıştır. En düşük sözleşme bedeli 319.000,00 TL, en yüksek sözleşme bedeli ise 649.735.842,77 TL değerindedir (Tablo 3).

Tablo 3: Sözleşme Bedeline Göre İhale Sayıları

Sözleşme Bedeli	Sayı
≤1.000.000,00	32
1.000.000,00 < x ≤ 5.000.000,00	77
5.000.000,00 < x ≤ 10.000.000,00	33
10.000.000,00 < x ≤ 50.000.000,00	57
50.000.000,00 < x ≤ 100.000.000,00	15
> 100.000.000,00	6
Toplam	220
Toplam Sözleşme Bedeli = 1.434.942.198,00	
En Düşük Sözleşme Bedeli = 319.000,00	
En Yüksek Sözleşme Bedeli = 649.735.842,77	

2023 yılında kamu hastanelerine radyoloji hizmetlerinde dış kaynak sağlayan 64 firma bulunmaktadır. En çok "Sezin Tıbbi Görüntüleme Kalp Merkezi San. Tic. Ltd. Şti." (35) ve "Baytuna Sağlık Eğitim Altın İnşaat Danışmanlık Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti." (28) firmaları kamu hastanelerine radyoloji hizmetlerinde dış kaynak sağlamıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Radyoloji Hizmeti Veren Firmalar (Sözleşme sayısı≥5)

Firma Adı	**Sözleşme Sayısı**
Sezin Tıbbi Görüntüleme Kalp Merkezi San. Tic. Ltd. Şti.	35
Baytuna Sağlık Eğitim Altın İnşaat Dan. Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.	28
Bilim Özel Sağlık Hizmetleri A. Ş.	13
Radyotek Özel Sağlık Hizmetleri Ltd. Şti.	12
Burtom Özel Sağlık Tesisleri A. Ş.	9
Özel Hayat İnşaat Sağlık İç ve Dış Tic. Ltd. Şti.	8
Bilimsin Özel Sağlık Hizmetleri Ltd. Şti.	7
Bianco Sağlık Ürünleri Ticaret Pazarlama Sanayi Ltd. Şti.	6
Supra Sağlık Eğitim Turizm Tarım Nakliye İnşaat San. Tic. A.Ş.	6
Tirad Yazılım Sağlık Sanayi ve Ticaret A. Ş.	6
Mercek Sağlık Hizmetleri Ticaret Ltd. Şti.	5
RM Görüntüleme ve Teşhis Hizmetleri A. Ş.	5
Tomokay Özel Sağlık Hizmetleri ve Turizm Tic. San. Ltd. Şti.	5

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sağlık hizmetlerinin sunumu, dünya genelinde hızla artan maliyetlerle karşı karşıya kalmaktadır. Bu artan maliyetler, sağlık sektöründe çeşitli verimlilik artırıcı yöntemlerin kullanılmasını zorunlu hale getirmiştir. Bu yöntemlerden biri de dış kaynak kullanımıdır. Hastaneler, yalnızca klinik hizmetler dışında kalan hizmetlerde değil, aynı zamanda altyapı ve tıbbi cihaz temininde de dış kaynaklardan yararlanmaktadır. Özellikle hastanelerde kullanılan görüntüleme cihazları, yüksek maliyetleri nedeniyle önemli bir gider kalemi oluşturmaktadır. Modern tıbbın vazgeçilmez bir parçası olan bu cihazlar, sürekli olarak gelişen teknolojiye paralel olarak fiyatlarının artması nedeniyle hastaneler için büyük bir finansal yük haline gelmektedir. Bu sebeple birçok hastane, yüksek maliyetli görüntüleme cihazlarını doğrudan satın almak yerine, dış kaynak temin yöntemlerine başvurmayı tercih etmektedir. Dış kaynak kullanımı, hastanelerin bütçelerini dengelemelerine yardımcı olmakta ve aynı zamanda en son teknolojiye sahip cihazları kullanmalarını sağlamaktadır. Bununla birlikte, sadece cihazların temini değil, aynı zamanda bu cihazlarla yapılan işlemlerin yorumlanması ve raporlanması da önemli bir gider kalemi oluşturmaktadır.

Radyologların sayısının yetersizliği ve yoğun iş yükleri, hastaneleri dış kaynak kullanımı yoluyla çözüm arayışına itmiştir. Radyolojik görüntülerin yorumlanmasında dış kaynak kullanımı, hem iş gücü açısından esneklik sağlamakta hem de hastanelerin verimliliğini artırmaktadır. Radyologların uzmanlık alanlarındaki çeşitlilik ve yoğunluk nedeniyle, uzaktan çalışan radyologlar ya da dış tedarikçiler, hastaneler için büyük bir kolaylık ve maliyet avantajı sunmaktadır. Böylece, hastaneler hem daha düşük maliyetlerle hizmet alırken, hem de iş gücü ihtiyacını etkili bir şekilde karşılamış olmaktadır. Dış kaynak kullanımı görüntüleme ve raporlama hizmetlerinde maliyet ve verimlilik avantajı sağlayarak, sağlık sektöründe sürdürülebilirliği sağlamak adına giderek daha yaygın hale gelmektedir.

Bu bölümde kamu hastanelerinin 2023 yılında radyoloji hizmetleri ile ilgili hizmet alım ihaleleri "Elektronik Kamu Alımları Platformu" (EKAP) üzerinden incelenmiştir. 2023 yılında 61 ilde hizmet veren kamu hastaneleri 296 ihale yapmıştır. Bu ihaleler, sağlık hizmetlerinin sunumunda ihtiyaç duyulan radyolojik görüntüleme hizmetlerini tedarik etmek amacıyla düzenlenmiştir. Bu 296 ihalenin 175'i (%59) açık ihale usulüyle gerçekleştirilmiştir. Açık ihale, şeffaflık ve rekabetin sağlanması amacıyla tercih edilen bir yöntem olup, teklif veren tüm isteklilerin ihaleye katılımına olanak tanımaktadır. Böylelikle, kamu hastanelerinin daha uygun fiyatlarla hizmet alması hedeflenmektedir. Diğer yandan, 121'i (%41) pazarlık usulüyle yapılmıştır. Pazarlık usulü, genellikle acil ihtiyaç durumunda başvurulan bir yöntemdir.

2023 yılında yapılan 296 ihaleden 220 ihale (%74) başarıyla tamamlanmış, yani ihale süreci sonrasında hizmet alımı yapılmış ve

sözleşmeler imzalanmıştır. Ancak, 76 ihale (%26) iptal edilmiştir. İptal edilen ihalelerin başlıca nedenleri, teklif veren isteklinin olmaması ve verilen tekliflerin yaklaşık maliyetin üzerinde olmasıdır. İptal edilen ihalelerden 33'ü, herhangi bir isteklinin teklif sunmaması nedeniyle gerçekleşememiştir. Bu durum, hizmet alımının yapılması gereken bölgelerde potansiyel sağlayıcıların ilgisizliğini veya yetersizliğini ortaya koymaktadır. Diğer taraftan, 30 ihale, verilen teklifler ile yaklaşık maliyet arasındaki farkın fazla olması nedeniyle iptal edilmiştir. Sonuç olarak, 2023 yılında yapılan ihalelerin büyük bir kısmı başarılı bir şekilde sonuçlanırken, iptal edilen ihale oranı da önemli bir yer tutmaktadır. Bu durum, sağlık sektöründeki ihale süreçlerinde karşılaşılan zorlukları ve hizmet alımındaki maliyet hassasiyetlerini gözler önüne sermektedir.

2023 yılında yapılan kamu hastaneleri radyoloji hizmetleri alım ihalelerinin sürelerine bakıldığında, ihalelerin büyük bir kısmının kısa süreli olduğu görülmektedir. Toplamda gerçekleştirilen 296 ihalenin 151'i (%51), bir yıldan daha kısa süreli sözleşmeler ile yapılmıştır. Bu tür kısa vadeli ihaleler, genellikle hizmet alımlarının aciliyeti ve hizmetin sürekliliğini sağlamak adına yapılmaktadır. Bunun yanı sıra, 114 ihale (%39) 24 ile 36 ay arasındaki süreyi kapsayan sözleşmeleri içermektedir. Bu tür sözleşmeler, hastanelerin sürdürülebilir hizmet alımı yapmalarını sağlarken, aynı zamanda hizmet sağlayıcı firmaların da daha uzun süreli planlama yapmasına olanak tanımaktadır. 24-36 ay arası süreler, genellikle hastanelerin bütçelerine ve operasyonel ihtiyaçlarına göre daha fazla esneklik sunduğu için tercih edilmektedir.

İhaleler, genellikle MR ve BT gibi görüntüleme ve raporlama hizmetlerini kapsamaktadır. Bu iki teknoloji, modern tıbbın en önemli görüntüleme yöntemlerinden olup, hastaların tanı süreçlerinde kritik bir rol oynamaktadır. MR ve BT cihazlarının yüksek maliyetleri ve uzmanlık gerektiren doğası, kamu hastanelerinin bu hizmetleri dış kaynak kullanarak temin etmelerine yol açmaktadır. Ayrıca, hastanelerin kendi bünyelerinde bu cihazları temin etmek yerine, dış kaynakla bu cihazlara erişim sağlaması, hem finansal olarak daha sürdürülebilir hem de tıbbi hizmet kalitesinin artırılması adına önemli bir adımdır.

Yapılan ihaleler sonucunda imzalanan sözleşme bedelleri de dikkat çekicidir. En düşük sözleşme bedeli 319.000,00 TL iken, en yüksek sözleşme bedeli ise 649.735.842,77 TL olarak kaydedilmiştir. Bu, sağlık hizmetlerinin tedarikinde çok geniş bir fiyat aralığının bulunduğunu ve farklı hastaneler ile hizmet sağlayıcılar arasında farklı koşullar ve gereksinimler doğrultusunda büyük maliyet farklılıklarının ortaya çıktığını göstermektedir. Örneğin, büyük şehirlerdeki hastaneler ile daha küçük şehirlerdeki hastaneler arasında yapılan ihaleler, farklı ölçeklerdeki hizmet ve altyapı gereksinimlerine göre farklı bedellerle sonuçlanabilmektedir.

2023 yılında radyoloji hizmeti için yapılan ihalelerin sözleşme bedelleri 1.434.942.198,00 TL'dir. 2023 yılında kamu hastaneleri tarafından önemli bir

finansal kaynağın radyoloji hizmetlerinde dış kaynak kullanımına ayrıldığı görülmüştür. Bu durum, kamu hastanelerinin radyoloji alanındaki hizmet alımlarına yaptığı yatırımın büyüklüğünü ortaya koymaktadır. Kamu hastanelerinin çoğu, maliyetleri düşürme ve hizmet kalitesini artırma amacıyla radyoloji hizmetlerinde dış kaynak kullanımına başvurmayı tercih etmektedir. Özellikle büyük şehirlerdeki hastaneler ve yüksek hasta yoğunluğuna sahip olan sağlık kurumları, radyolojik hizmetlerin tedarikinde dış kaynak kullanımı yoluna gitmektedir. Bu sayede, en son teknolojiye sahip cihazlar ve uzman personel ile hizmet alımları gerçekleştirilmektedir. Ayrıca hastaların sağlık hizmetlerine daha hızlı ve etkin bir şekilde ulaşması sağlanmaktadır.

Sonuç olarak, 2023 yılında yapılan bu ihaleler ve imzalanan sözleşme bedelleri, Türkiye'deki kamu hastanelerinin sağlık hizmetlerinde dış kaynak kullanımı yoluyla önemli bir yatırım yaptığını ve bu yaklaşımın sağlık sektöründe sürdürülebilir hizmet sunumu açısından giderek daha fazla tercih edildiğini göstermektedir. Hem maliyet avantajı sağlamak hem de tıbbi hizmet kalitesini artırmak adına dış kaynak kullanımı, bu alanda giderek yaygınlaşan bir uygulama olarak karşımıza çıkmaktadır.

REFERANSLAR

Altman, D. J., ve Gunderman, R. B. (2008). Outsourcing: A primer for radiologists. *Journal of the American College of Radiology, 5(8)*, 893–899. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2008.03.005

Aygün, S., ve Sevim, B. (2024). Türkiye'de üniversite hastanelerinde dış kaynak kullanımı (outsourcing) sürecinde karşılaşılan risklerin belirlenerek ahp metodu ile önceliklendirilmesi. *Anadolu Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 25(2)*, 285-304. https://doi.org/10.53443/anadoluibfd.1378251

Bardy, A. P., ve Becker, C. D. (2019). Teleradiological outsourcing—compromises and hidden costs. *European Radiology, 29*, 1647-1648. https://doi.org/10.1007/s00330-019-6014-5

Barthélemy, J. (2003). The seven deadly sins of outsourcing. *Academy of Management Perspectives, 17(2)*, 87-98. https://doi.org/10.5465/ame.2003.10025203

Berry, L. L., Letchuman, S., Ramani, N., ve Barach, P. (2021). The high stakes of outsourcing in health care. *Mayo Clinic Proceedings, 96(11)*, 2879-2890. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.07.003

Bettis, R. A., Bradley, S. P., ve Hamel, G. (1992). Outsourcing and ındustrial decline. *Academy of Management Perspectives, 6(1)*, 7-22. https://doi.org/10.5465/ame.1992.4274298

Bozdemir, E., ve Öcel, Y. (2016). Hastanelerde dış kaynak kullanımının maliyet minimizasyonu açısından analizi: Bolu İzzet Baysal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi manyetik rezonans (mr) cihazı örneği. *Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 20(3)*, 1051-1070.

Brant-Zawadzki, M. N. (2007). Special focus—outsourcing after hours radiology: one point of view—outsourcing night call. *Journal of the American College of Radiology, 4(10)*, 672-674. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2007.04.011

Çetin, M., Solak, N., Türk, İ., ve Güreşçi, K. (2023). Efficiency of Outsourcing Reporting in Thorax Computed Tomography Evaluation: Retrospective Analysis of 350 Thoracic Surgery Cases. *Thoracic Research and Practice, 24(1)*, 34-39. https://doi.org/10.5152/ThoracResPract.2023.22100

Çil Koçyiğit, S., Kadı, Z., ve Sorucuoğlu, A. (2019). Sağlık bakanlığı hastanelerinin dış kaynaktan yararlanma durum analizi: ankara ili örneği. *Selçuk Üniversitesi Sosyal BİIimler Meslek Yüksekokulu Dergisi, 22(2)*, 325-344.

Dixon, A. K., ve FitzGerald, R. (2008). Outsourcing and teleradiology: potential benefits, risks, and solutions from a UK/European perspective. *Journal of the American College of Radiology, 5(1)*, 12-18. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2007.09.010

Emikönel, S., Tekin, E., ve Türkmen, İ. (2023). Radyoloji derneklerinin radyoloji uzmanlarının yaşadıkları sorunlara yönelik sağladığı destekler:Türkiye bağlamında bir inceleme. Editör A. Mısırlıoğlu, *Yöntemden Yönetime: Sağlıkta İlerleme Haritası* (s. 196 -230). Ankara: Bidge Yayınevi.

Emikönel, S., Türkmen, İ., & Tekin, E. (2024). Tıbbın gören gözü: Radyoloji ile ilgili haberlerin analizi. *XVIII. International Scientific Research Congress, Conference Book* (s. 437-448). Lefkoşa, KKTC: ASES Publications.

Gilley, K. M., ve Rasheed, A. (2000). Making more by doing less: an analysis of outsourcing and its effects on firm performance. *Journal of Management, 26(4)*, 763-790. https://doi.org/10.1016/S0149-2063(00)00055-6

Gözüküçük, M., ve Çelik, Y. (2012). Sağlık bakanlığı hastanelerinde dışarıdan sağlık hizmeti alımı: karşılaşılan sorunlar ve çözüm önerileri. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 15(2)*, 1-25.

Graham, Y., Hayes, C., Mehrotra, P., Spratt, J., Siddle, K., ve Cox, J. (2019). Clinicians' perceptions of the quality of outsourced radiology and actions taken around perceived ımaging errors in practice. *European Radiology, 29*, 1649-1654. https://doi.org/10.1007/s00330-018-5873-5

Ishizaka, A., Bhattacharya, A., Gunasekaran, A., Dekkers, R., ve Pereira, V. (2019). Outsourcing and offshoring decision making. *International Journal of Production Research, 57(13)*, 4187-4193. https://doi.org/10.1080/00207543.2019.1603698

Ivanova, D., ve Vodenova, P. (2019). Outsourcing in design-process-problems and opportunities. *Innovation in Woodworking Industry and Engineering Design, 15*, 93-100.

Karahan, A. (2009). Dış kaynak kullanımının verimlilik üzerine etkisi (hastane yöneticileri üzerine bir araştırma). *Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 12(21)*, 185-199.

Kılıç, C. H., ve Güdük, Ö. (2017). Sağlık hizmetlerinde dış kaynak kullanımının kurumsal kültür bağlamında değerlendirilmesi: bir hastane örneği. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi, 4(2)*, 81-89. https://doi.org/10.5455/sad.13-1490969429

Kılıç, T., ve Koç, Ö. (2016). Hastaneleri dış kaynak kullanımına yönelten nedenler üzerine bir araştırma. *Aydın Sağlık Dergisi, 2(1)*, 67-81.

Mabonesho, E. F. (2022). Accounting for outsourcing of non-core services in tanzania public sector: The perception of managers. *Journal of Service Science and Management, 15(6)*, 613-640. https://doi.org/10.4236/jssm.2022.156035

Mark, R. E., Parslow, T. G., ve Tomaszewski, J. E. (2018). Outsourcing of academic clinical laboratories: experiences and lessons from the association of pathology chairs laboratory outsourcing survey. *Academic Pathology, Apr 2(5)*, 2374289518765435. https://doi.org/10.1177/2374289518765435

Mol, M. J. (2007). Outsourcing design, process, and performance. *Cambridge: Cambridge University Press.*

Olofsson, P., Aspelin, P., Bohlin, J., ve Blomqvist, L. (2019). The ımpact of contracts on outsourcing computed tomography examinations from a Swedish public university hospital to a private radiology unit. *Radiography, 25(2)*, 148-154. https://doi.org/10.1016/j.radi.2018.12.014

Perry, C. R. (1997). Outsourcing and union power. *Journal of Labor Research, 18(2)*, 521-534.

Rahimi, B., Mizrahi, R., ve Magnezi, R. (2011). The challenges and opportunities of ımplementing outsourcing in private and public hospitals in Israel. *Harefuah, 150(1)*, 56-60.

Sharpe, M. (1997). Outsourcing, organizational competitiveness, and work. *Journal of Labor Research, 18(4)*, 535-549.

Shiels, W. E. (2010). Pediatric teleradiology outsourcing: Downside considerations. *Pediatric Radiology, 40*, 1349–1352. https://doi.org/10.1007/s00247-010-1666-y

Söyler, S., ve Kurtuldu Zekioğlu, A. (2017). Sağlık hizmetlerinde dış kaynak kullanımı: bir alan araştırması. *Sağlık Yönetimi Dergisi, 1(1)*, 11-20.

Tavakol, P., Labruto, F., Bergstrand, L., ve Blomqvist, L. (2011). Effects of outsourcing magnetic resonance examinations from a public university hospital to a private agent. *Acta Radiologica, 52(1)*, 81-85. https://doi.org/10.1258/ar.2010.090320.

Tekin, E., ve Emikönel, S. (2023). Comparison of mobile health application examples in Turkey and the world. Editör U. Akküçük, *Handbook of Research on Quality and Competitiveness in the Healthcare Services Sector* (s. 223 -236). Hershey: IGI Global.

Türkmen , İ., Emikönel, S., ve Tekin, E. (2024). Radyolojide dış kaynak kullanımı. Editör F. Hatipoğlu, *Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler ve Sınırlar* (s. 183-206). Konya: All Sciences Academy.

Uğurlu, K. M., ve Bozdemir, E. (2022). Klinik manyetik rezonans görüntüleme hizmetlerinde dış kaynak kullanımının maliyet-fayda analizi: düzce üniversite hastanesi örneği. *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 32(2)*, 593-604. https://doi.org/10.18069/firatsbed.1027159

Weaver, S. J., Lubomski, L. H., Wilson, R. F., Pfoh, E. R., Martinez, K. A., ve Dy, S. M. (2013). Promoting a culture of safety as a patient safety strategy: A systematic review. *Annals of Internal Medicine, 158*, 369-374.

4734 Sayılı Kamu İhale Kanunu. (2002). https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.4734.pdf

Retinanın Histolojik Yapısı, Fonksiyonları ve Klinik Önemi

Kasım GÜNEŞ[1]

1- Dr.; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bölümü.
kasimgunes@sakarya.edu.tr ORCID No: 0000-0002-5282-1770

ÖZET

Gözün en iç tabakasında konumlanmış ve görme işlevinden sorumlu olan retina, on katmandan oluşur ve bu katmanlar ışığın algılanması ve görsel sinyallerin işlenmesinde görev alır. Temel hücre türleri; fotoreseptörler (çubuklar ve koniler), bipolar, gangliyon hücreleri, horizontal ve amakrin hücrelerdir. Fotoreseptörler, ışık enerjisini kimyasal ve elektriksel sinyallere dönüştürür. Çubuklar düşük ışıkta görmeyi sağlarken, koniler renkli ve keskin görmeyi mümkün kılar. Retina pigment epiteli (RPE), fotoreseptörlerin desteklenmesinde ve atık ürünlerin uzaklaştırılmasında kritik bir rol oynar. Gangliyon hücreleri tarafından oluşturulan uyarılar optik sinir aracılığıyla beyine iletilir. Retina damarları, hücrelerin oksijen ve besin ihtiyaçlarını karşılar. Retinanın klinik önemi büyüktür. Retina hastalıklarının erken teşhisi, farklı sağlanabilir. Tedaviler arasında lazer cerrahisi, anti-VEGF enjeksiyonları ve cerrahi müdahaleler bulunur. Sonuç olarak, retina görsel algı için temel bir yapıdır ve herhangi bir bozukluk bireyin yaşam kalitesini olumsuz bir şekilde etkilemektedir. Bu sebeple, retinanın histolojik yapısını ve işlevlerini anlamak, klinik yaklaşımlar için hayati önem taşır.

Anahtar Kelimeler – Fotoreseptörler, Retina Pigment Epiteli, Optik Sinir, Diyabetik Retinopati, Makula Dejenerasyonu.

GİRİŞ

Retina, gözün iç tabakasını oluşturan, sinirsel dokudan meydana gelen karmaşık bir yapıdır. Görme fonksiyonunun temelini oluşturan retina, fotoreseptör hücreler sayesinde ışığın algılanmasını ve bu bilgilerin beyne iletilmesini sağlar. Retinanın önemi, yalnızca görme fonksiyonunun merkezi olmasıyla sınırlı değildir; aynı zamanda birçok sistemik hastalığın tanı ve tedavi edilmesi açısından önemli bir görevi üstlenmiştir (Ross and Pawlina, 2014).

Retinanın keşfi ve bilimsel incelenmesi birçok aşamadan geçerek bu güne kadar yeni teknik ve yöntemlerle incelenmiştir. 19. yüzyılda oftalmoskopu Hermann von Helmholtz icat etmiş ve canlı gözde retinayı görüntülemeyi mümkün kılmıştır. Bu cihaz, retinal hastalıkların tanısında devrim yaratmıştır. Günümüzde ise ileri görüntüleme teknikleri, retinanın hem yapısal hem de fonksiyonel analizini detaylı bir şekilde yapmamıza olanak tanımaktadır (Hildebrand and Fielder, 2011; Ross and Pawlina, 2014).

Bu bölümde, retinanın anatomik yapısı, fonksiyonları ve klinik önemi detaylı olarak ele alınacaktır. iç tabakasını oluşturan, sinirsel dokudan meydana gelen karmaşık bir yapıdır. Görme fonksiyonunun temelini oluşturan retina, fotoreseptör hücreler sayesinde ışığın algılanmasını ve bu bilgilerin beyne iletilmesini sağlar. Bu bölümde, retinanın anatomik yapısı, fonksiyonları ve klinik önemi detaylı olarak ele alınacaktır.

Retinanın Anatomik Yapısı

Retina, histolojik olarak 10 katmandan oluşmuştur ve bu katmanların her biri spesifik fonksiyonları yerine getirir. Bu kompleks yapı, görme fonksiyonunun temelini oluşturur.

1. **Pigment Epitel Katmanı**: Retinayı en dıştan saran pigment epitel hücreleri, fotoreseptörlerin düzenli çalışmasını sağlar. Bu katman, ışık yansımasını engelleyerek görüntünün keskinliğini artırır.
2. **Fotoreseptör Katmanı**: Kon ve rod hücrelerini içerir. Rod hücreleri karanlıkta, kon hücreleri ise renkli görmede işlev görür.
3. **Dış Sınır Katmanı**: Fotoreseptör hücreler ile dığer sinir hücreleri arasında bir bağlantı alanı sunar.
4. **Dış Nükleer Katman**: Fotoreseptör hücrelerin çekirdekleri bu katmanda bulunur.
5. **Dış Pleksiform Katman**: Fotoreseptör hücreleri, bipolar ve horizontal hücreler arasındaki sinapsları barındırır.
6. **İç Nükleer Katman**: Horizontal, amakrin ve bipolar hücrelerin çekirdeklerini içerir.
7. **İç Pleksiform Katman**: Bipolar hücreler ile ganglion hücreleri arasındaki sinapslardan oluşur.
8. **Ganglion Hücre Katmanı**: Retinal ganglion hücrelerinin nükleuslarını barındırır.
9. **Sinir Lifi Katmanı**: Ganglion hücrelerinin aksonları optik sinire doğru uzanır.
10. **İç Sınır Katmanı**: Retina ile vitreus arasındaki sınırı oluşturur.

Bu katmanlar sırasıyla aşağıda detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

1. **Pigment Epitel Katmanı**:
    - Retinayı en dıştan saran katman olan pigment epitel hücreleri, fotoreseptörlerin düzenli çalışmasını sağlar.
    - Işık yansımasını engelleyerek görüntünün keskinliğini artırır.
    - Fotoreseptörlerin disk yenilenme süreci için gerekli olan fagositoz işlevini yerine getirir. Aynı zamanda, retina kan-beyin bariyerinin bir parçası olarak metabolik dengeyi sağlar.

2. **Fotoreseptör Katmanı**:
    - Bu katmanda, ışığı algılayan rod ve kon hücreleri bulunur.
    - Rod hücreleri, düşük ışık seviyelerinde (gece görüşü) hassastır ve siyah-beyaz görme sağlar.
    - Koni hücreleri, renkli görmede, detay algısında rol oynar ve mavi, yeşil, kırmızı dalga boylarına hassastır.
3. **Dış Sınır Katmanı**:
    - Fotoreseptör hücrelerin dış segmentlerini, destekleyici Müller hücrelerinin uzantıları ile bağlar. Bu katman, yapısal destek sunar.
4. **Dış Nükleer Katman**:
    - Fotoreseptör hücrelerin nükleuslarını içerir. Bu bölge, hücre metabolizmasının yoğun bir şekilde gerçekleştiği alandır.
5. **Dış Pleksiform Katman**:
    - Fotoreseptör hücreler, bipolar ve horizontal hücreler arasında kompleks bağlantıları içerir. Bu sinapslar, görüş özelliklerinin ilk kez işlendiği yerlerden biridir.
6. **İç Nükleer Katman**:
    - Horizontal, amakrin ve bipolar hücrelerin çekirdeklerini içermektedir.
    - Bipolar hücreler, fotoreseptörlerden gelen bilgiyi ganglion hücrelerine ileten ara sinir hücreleridir.
    - Horizontal hücreler kontrast hassasiyetini arttırırken, amakrin hücreler hareket algısı ve zamanlama ile ilgili bilgiyi düzenler.
7. **İç Pleksiform Katman**:
    - Bipolar hücrelerin aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritleri arasında sinaptik bağlantılar barındırır.
    - Görüşün işlenmesinde karmaşık rol oynayan amakrin hücreler bu tabakada konumlanmıştır.
8. **Ganglion Hücre Katmanı**:
    - Retinal ganglion hücrelerinin nükleuslarını içerir. Bu hücreler, sinyallerini optik sinir aracılığıyla beyne taşır.
    - Görsel bilginin ana analizcisi olarak çeşitli özellikleri (hareket, kontrast, renk) algılar.
9. **Sinir Lifi Katmanı**:
    - Ganglion hücrelerinin aksonları bu katmanda yer alır ve optik siniri oluşturur. Aksonlar, lateral genikulat nukleus ve diğer beyin merkezlerine sinyal taşır.
10. **İç Sınır Katmanı**:
    - Bu katman retina ile vitreus sıvısı arasındaki sınırı oluşturur ve Müller hücrelerinin bazal membranlarından meydana gelir.

Bu katmanlar arasındaki uyumlu işlev, görme sürecinin sağlıklı gerçekleşmesi için önemlidir (Wurtz and Kandel, 2000; Reynolds and Olitsky, 2011).

Retinanın Fonksiyonları

Retinanın temel fonksiyonu, ışığı algılamak ve bu bilgiyi görme korteksine iletecek sinir sinyallerine dönüştürmektir.

1. **Fototransdüksiyon**: Fotoreseptör hücrelerde başlayan bu süreç, ışık enerjisinin elektrik sinyallerine dönüşmesini kapsar. Koni hücreleri üç farklı opsin pigmenti içerirken rod hücreleri rodopsin pigmenti içermektedir. Rodopsin, fotonla karşılaştığında yapısal bir değişikliğe uğrar ve G-protein sinyal yolaklarının active olmasında rol oynar. Bu durum, fotoreseptör zarındaki iyon kanallarını etkileyerek sinir sinyallerinin başlatılmasına neden olur.
2. **Sinaptik Bağlantılar**: Retinadaki horizontal ve amakrin hücreler, görsel bilginin işlenmesini ve kontrastın artırılmasını sağlar. Horizontal hücreler, fotoreseptörler arasındaki sinyalleri düzenlerken amakrin hücreler, özellikle hareketli nesnelerin algılanmasında önemlidir.
3. **Ganglion Hücrelerinin Rolü**: Ganglion hücreleri, görsel bilgiyi optik sinir aracılığıyla beyne iletir. Bu hücreler, hareket, renk ve kontrast gibi özellikleri analiz eder. Özellikle, M (magnoselüler) ganglion hücreleri hızlı hareketleri algılarken, P (parvoselüler) ganglion hücreleri detay ve renk analizinde rol oynar.
4. **Beyinle Bağlantı**: Optik sinirin oluşmasında coğunlukla ganglion hücrelerinin aksonları oluşturur ve bu sinir, lateral genikulat nukleusa (LGN) ulaşarak görsel bilginin kortikal işlenmesine zemin hazırlar. Bazı ganglion hücreleri ise pretektal alan ve superior kollikulusa sinyal göndererek göz hareketlerinin ve pupiller reflekslerin kontrolüne katkı sağlar (Ross and Pawlina, 2014).

Kan-Retina Bariyeri

Retina dokusunun korunması ve doğru işlev göstermesi için hayati öneme sahiptir. Kan-retina bariyeri gözün içindeki homeostazı sağlar. Bu bariyer, kan ve retina arasındaki madde geçişini düzenler ve retina dokusunun hassas mikroçevresini korur. KRB, anatomik ve fizyolojik açıdan iki temel bileşenden oluşur:

1. Damar Endotelyal Bariyer

Retinanın kılcal damarlarındaki endotelyal hücreler, kan-retina bariyerinin ilk bileşenini oluşturur. Sıkı bağlantılar (tight junctions) bu hücreleri birbirine kenetleyerek kan dolaşımından retinaya madde geçişine karşı önemli bir engel teşkîl eder.

- **Sıkı Bağlantılar**: Zonula occludens proteinleri, damar endotelyumunda bariyer fonksiyonunu sağlayan anahtar moleküllerdir. Bu yapılar, büyük moleküllerin ve patojenlerin retinaya geçişini önler.
- **Transsellüler Taşıma**: Kan-retina bariyerinde belirli besin maddeleri ve iyonlar, endotel hücrelerinden özel taşıyıcı proteinler aracılığıyla kontrollü bir şekilde retinaya ulaşır.

2. RPE (Retinal Pigment Epitel) Bariyeri

Kan-retina bariyerinin ikinci bölümünü, retina pigment epiteli (RPE) hücreleri oluşturur. Bu hücreler, retina fotoreseptörleri ile koroid damar pleksusu arasında yer alır ve madde alışverişini düzenler.

- **Fonksiyonel Rol**: RPE, retina dokusuna özgü besin maddelerini ve iyonları sağlarken, zararlı maddelerin retina dışına atılmasında önemli bir rol oynar.
- **Salgılanımış Faktörler**: RPE hücreleri, vasküler endotelyal büyüe faktör (VEGF) ve pigment epitel türevli faktör (PEDF) gibi molekülleri salgılarak retina damar yapısını düzenler.

Kan-Retina Bariyerinin Bozulması

Kan-retina bariyerinin yapısal veya fonksiyonel bozulmaları, birçok retinal hastalığın temelinde yer alır. Örneğin, diyabetik retinopati, retina damarlarındaki sıkı bağlantıların zedelenmesiyle karakterizedir. Bu durum hem retina ödemine yol açarken hem de kan-retina bariyerinin geçirgenliğinin artmasına sebep olur.

Enflamasyon: Retina dokusunda kronik enflamasyon, kan-retina bariyerinin işlevinini düzgün bir şekilde yapamamasına sebep olur. Pro-enflamatuar sitokinler ve metalloproteinazlar, bariyerin yapısal bileşenlerini hedef alarak bariyer fonksiyonunu etkiler.

Oksidatif Stres: Serbest radikallerin artışı, retina pigment epitelinin ve damar endotelyumunun dejenere olmasına sebep olur. Sonuç olarak kan-retina bariyerinin koruyucu özelliğini kaybetmesine neden olur (Marmor, 1999).

Klinik Önemi ve Tedavi Yaklaşımları

Kan-retina bariyerinin korunması, retinal hastalıkların tedavisinde önemlidir. Anti-VEGF tedavileri ve kortikosteroidler, kan-retina bariyerinin geçirgenliğini azaltmada etkili ilaçlardır. Ek olarak, yeni nesil biyolojik ajanlar ve gen tedavisi yaklaşımları, bariyer fonksiyonunun yeniden sağlanmasına yönelik umut vaat etmektedir (Laha et al., 2017).

Retinanın Kan Dolaşımı ve Metabolizması

Retina, gözün en yoğun metabolik aktiviteye sahip bölgelerinden biridir. Bu nedenle etkili bir kan dolaşımı ve metabolik destek sistemine bağlıdır. Retinanın bu özellikleri, enerji gereksinimi ve oksijen tüketimi ile yakından ilişkili olup, fonksiyonlarını sürdürebilmesi için kritik önem taşır.

- **Santral Retinal Arter ve Ven**: Santral retinal arter ve ven aracılığıyla beslenmesi ve metabolik atıkları uzaklaştırması retina içerisinde damarlı bir ağ şebekesi gibi, iç ve dış retina bölgelerine farklı şekillerde hizmet eder. İç retina katmanları santral retinal arterden beslenirken, dış katmanlar esas olarak koroidden gelen damarlardan oksijen ve besin alır.
- **Koroid'in Rolü**: Koroid, fotoreseptör katmanlarını destekleyen yoğun damarsal bir ağ yapısına sahiptir. Oksijenin ve besin maddelerinin fotoreseptör hücrelerine ulaşmasında önemli bir rol oynar. Retina, toplam vücut oksijen tüketiminin %6-8'ini karşılayarak enerji ihtiyacını gösterir.
- **Metabolik Aktivite**: Fototransdüksiyon süreci enerji yoğun bir mekanizmadır ve bu nedenle retina büyük miktarda glukoz ve oksijen tüketir. Retina, anaerobik metabolizmaya bağlı olmasına rağmen, enerji üretiminde aerop metabolizmanın baskın olduğu bir dokudur.
- **Hipoksi ve Retina**: Retina, hıpoksiye karşı duyarlı bir yapıdır. Kan akımındaki herhangi bir azalma, fotoreseptörlerin işlevlerini hızlı bir şekilde yitirmesine neden olmaktadır. Bu durum, retinal ven tıkanıklığı ve diyabetik retinopati gibi hastalıklarda kritik öneme sahiptir. Son yıllarda, retinal metabolizmanın daha iyi anlaşılması için ileri biyokimyasal ve görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler, retinanın enerji dengesi bozukluklarıyla ilişkili hastalıkların anlaşılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için önemlidir (Lamb, 2016).

4. Klinik Önemi

Retinanın hasarı, ciddi görme kayıplarına neden olabilir. Bu nedenle, retinal hastalıkların erken teşhisi çok önemlidir. Retinanın klinik önemi açısından farklı hastalıkların epidemiyolojisi ve tedavi yöntemleri şu şekilde ele alınabilir:

1. **Retinal Dekolman**: Retina katmanlarının ayrılması sonucu ciddi görme kaybı oluşur. Genellikle travma, miyopi veya vitreusun ayrılması gibi durumlarla ilişkili olarak ortaya çıkar. Erken tanı görmenin korunmasında kritik önem taşır (Reynolds and Olitsky, 2011).
2. **Diyabetik Retinopati**: Diyabetin neden olduğu damar hasarı, mikroanevrizmalar, kanamalar ve ödemlere yol açabilir. Gelişmiş vakalarda proliferatif retinopati görülebilir. Epidemiyolojik veriler, diyabetli hastaların yaklaşık %30'unda bu hastalığın görüldünü göstermektedir. Lazer fotokoagülasyon ve anti-VEGF tedavileri etkili yöntemlerdir (Feit-Leichman et al., 2005).
3. **Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD)**: 65 yaş ve üstü bireylerde genellikle retinal dejenerasyonun başlamasıyla görme kaybı gerçekleşmeye başlar. Kuru ve yaş tiplere ayrılan bu hastalıkta, yaş tip YBMD damarsal yapıların anormal gelişimi ile karakterizedir. Anti-VEGF enjeksiyonları yaş tip tedavisinde önemlidir, kuru tip içinse diyet ve antioksidan takviyesi önerilmektedir (Blindness et al., 2021).
4. **Retinitis Pigmentosa**: Genetik bir hastalık olup, fotoreseptör hücre kaybı ve periferal görme kaybı ile başlar. Progresif seyirli olan bu kalıtsal hastalık, nadir görülür fakat ciddi fonksiyonel kayıplara yol açar. Epidemiyolojik olarak 4.000–10.000 bireyde bir görüldüğü tahmin edilmektedir. Gen terapisi ve biyonik retina gibi yenilikçi yaklaşımlar umut vadetmektedir (Gunes et al.,2024).
5. **Glokomun Retinal Etkileri**: Göz içi basıncın artması, retinal ganglion hücrelerinde hasara sebep olur. Tedavi edilmezse görme alanında ciddi bir kayıp ve kalıcı körlüke yol açabilir. Glokom prevalansı, yaş ve genetik yatkınlıkla artış gösterir. Göz içindeki basınç kontrol altında tutulmalı ve buna uygun tedavi (prostaglandin analogları) veya cerrahi yöntemler uygulanmaktadır (Chen et al., 2023).

SONUÇ

Retina, insan görme sisteminin temel bir parçasıdır. Anatomik ve fonksiyonel karmaşıklığı, onu klinik açıdan son derece önemli kılar. Son yıllarda retina araştırmalarında önemli gelişmeler yaşanmıştır. Örneğin yeni gelişmekte olan gen terapisi ve biyonik retina teknolojileri gibi yöntemler, retinitis pigmentosa gibi kalıtsal hastalıklara sahip bireyleri heyecanlandırmaktadır. Anti-VEGF tedavileri, diyabetik retinopatide ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu için önemli tedavi yöntemleridir. Önümüzdeki dönemde, yapay zeka destekli görüntüleme teknikleri ve yenilikçi cerrahi yaklaşımların retinanın tanı ve tedavisinde devrim yaratması beklenmektedir. Retina hastalıklarının daha iyi anlaşılması, oftalmoloji ve nörolojide tedavi yöntemlerinin çeşitlenip güçlenmesine sebep olacaktır. Retina görme sisteminin temel bir parçasıdır. Anatomik ve fonksiyonel karmaşıklığı, onu klinik açıdan son derece önemli kılar. Retinal bozuklukların tanı ve tedavisi için geliştirilen teknoloji ve yeni yöntemler, görme kaybının önlenmesi veya azaltılması konusunda umut vericidir. Retinanın daha iyi anlaşılması, oftalmoloji ve nörolojide yeni tedavi yöntemlerinin hazırlanıp, çağa uygun bir şekilde geliştirilmesine öncülük edecektir.

REFERANSLAR

Blindness, G. B. D., Vision Impairment, C., & Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease, S. (2021). Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*, 9(2), e144-e160. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7

Chen, J., Chen, D. F., & Cho, K. S. (2023). The Role of Gut Microbiota in Glaucoma Progression and Other Retinal Diseases. *The American journal of pathology*, *193*(11), 1662–1668. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.06.015

Feit-Leichman, R. A., Kinouchi, R., Takeda, M., Fan, Z., Mohr, S., Kern, T. S., & Chen, D. F. (2005). Vascular damage in a mouse model of diabetic retinopathy: relation to neuronal and glial changes. *Investigative ophthalmology & visual science*, *46*(11), 4281–4287. https://doi.org/10.1167/iovs.04-1361

Gunes, K., Chang, K., Lennikov, A., Tai, W. L., Chen, J., ElZaridi, F., Cho, K. S., Utheim, T. P., & Dong Feng, C. (2024). Preservation of vision by transpalpebral electrical stimulation in mice with inherited retinal degeneration. Frontiers in cell and developmental biology, 12, 1412909. https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1412909

Hildebrand GD, Fielder AR. (2011). Anatomy and physiology of the retina. In: Reynolds J, Olitsky S. (Editors). *Pediatric Retina. Part 2. Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2011; 39-65.

Hildebrand GD, Fielder AR. (2011). Anatomy and physiology of the retina. In: Reynolds J, Olitsky S. (Editors). *Pediatric Retina. Part 2. Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2011; 39-65.

Laha, B., Stafford, B. K., & Huberman, A. D. (2017). Regenerating optic pathways from the eye to the brain. *Science*, 356(6342), 1031-1034. https://doi.org/10.1126/science.aal5060

Lamb, T. D. (2016). Why rods and cones? *Eye (Lond)*, 30(2), 179-185. https://doi.org/10.1038/eye.2015.236

Mahabadi, N., & Al Khalili, Y. (2021). *Neuroanatomy, Retina*. In StatPearls. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31424894

Marmor MF. *Retinal and retinal pigment epithelial physiology*. (1999). In: Regillo CD, Brown GC, Flynn HW (eds.) Vitreoretinal Disease. Thieme, New York; 25-38.

Ross, M. H., & Pawlina, W. (2010). *Histology: A text and atlas*: With correlated cell and molecular biology (6th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Wurtz RH, Kandel ER. Central visual pathways. (2000). In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds.) *Principles of Neural Science*, 4th ed., McGraw-Hill, New York; 523-547

Aort Stenozu
Güncel Tedavi Yaklaşımı

Oğuzhan ÇELİK[1]

1- Doçent. Dr.; Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, droguzhancelik@hotmail.com ORCID No: 0000-0001-7841-0227

ÖZET

Aort kapak darlığı artan insan ömrü ile birlikte en sık görülen kapak hastalığıdır. Günümüzde tanısının kolay konulabilmesi ile ve tedavisinde özellikle de transkatater yolla uygulanabilen biyoprotez teknolojisindeki gelişmeler ile eski zamanlara oranla çok daha az mortaliteye sebep olmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde en sık aort stenozu sebebi yaşlılarda senil kalsifiye dejenerasyon ile orta yaşlarda biküspit aort kapak hastalığıdır. Gelişmekte olan ülkelerde hala romatizmal kardit sekeli önemli aort stenozu sebebidir.

Tanıda altın standart yöntem transtorasik ekokardiyografidir (TTE). TTE'nun yeteri kadar bilgi vermediği durumlarda transözafagiyal Ekokardigrafi (TEE) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) tanı için kullanılan diğer önemli tetkik yöntemleridir. Aort kapak stenozunda tedavi zamanlaması ve tedavi yöntemleri en az tanı koyulması kadar önemli bir süreçtir. Klinik bulguları, hastanın semptomlarının olup olmaması, kapak darlığının ciddiyeti tedavi aşamasını yönlendiren temel kriterleridir.

Aort stenozuna eşlik eden diğer hastalıklarının tedavisi de önem arzetmektedir. Sıklıkla aort stenozuna hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH) eşlik eder. Atriyal fibrilasyon gibi aritmik hastalıklar ve kalp yetmezliği gelişmesi mortalitenin yüksekliği ile birliktedir.

Tedavide iki ana yöntem mevcuttur. Birincisi cerrahi ile aort kapağın protez kapakla değiştirilmesi ve ikinci olarak da transkatater yöntemle biyoprotez kapak implantasyonudur. Tedavi yöntemini belirlerken kalp takımı (kardiyolog, kalp damar cerrahı ve anestezist) ile hastanın ortak karar vermesi gerekmektedir.

Uygulanan tedavi sonrası kısa, orta ve uzun dönem takibi yapılırken uygun medikal tedavi idamesi, belirli aralıklarla ekokardiyografi ile kalp ve kapak fonksiyonlarının değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aort Stenozu, Ekokardiyografi, Transkatater Tedavi,Cerrahi Tedavi,Kalp Takımı.

AORT STENOZU

Normal aort kapak çapı 2.5-4 cm^2 arasında olup üç küspislidir. Aort kapağın çift küspisli (biküspit aort) olması özellikle 50-70 yaş arasındaki aort stenozunun en sık sebebidir. Genellikle aort kapak alanı 1.0 cm^2 altına düşene kadar semptom vermez. 1 cm^2 nin altı ciddi aort stenozu olarak adlandırılır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık kapak cerrahi veya girimsel tedavi gerektiren kapak hastalığı aort stenozudur.(1)

Fizik Muayene ve semptomlar:

Aort darlığının tipik fizik muayene bulgusu aort odağında duyulan boyuna doğru yayılabilen kreşendo-dekreşendo şeklinde midsistolik üfürümdür. S1şiddeti genellikle değişmez ancak S2 şiddetinin azalması beklenir.

Pulsus parvus et tardus :Aort stenozunda görülen nabız şeklidir. Tepe noktasına yavaşça ulaşarak gelen nabızın tepede kalış süresi de uzundur. Düşük amlütüdlü bir nabızdır.

Kapak alanı ileri dereceye kadar daralana kadar kompansatuar faktörlerinde etkisi ile genellikle semptom vermez. Sonrasında ise tedricen zamanla artan semptomlar ortaya çıkar.

Aort stenozunun 3 kardinal semptomu vardır. Bunlar:

1- Dispne
2- Angina
3- Senkop

Dispne genellikle gelişen sol kalp yetersizliğine bağlıdır. Önceleri efor dispnesi ile başlayıp kapaktaki darlık arttıkça istirahat dispnesine ilerler. Sol ventrikül sistolik ve /veya diyastolik disfonksiyonuna bağlı sol ventrikül end diayastolik basıncı artar ve sonrasında pulmoner konjesyon gelişir.

Angina ciddi aort darlığının diğer önemli semptomudur. Eşlik eden koroner arter hastalığı angina sebebi olabilirken diğer önemli sebep ise hipertrofiye olmuş sol ventrikülün artan oksijen ihtiyacı ile miyokarda azalmış oksijen sunumudur.

Senkop genellikle kardiyak autputun azalması sonucu serebral hipoksiye bağlıdır. Ayrıca ciddi aort darlığıyla beraber gözüken baroreseptörlerdeki fonksiyon kaybı da senkoba neden olabilir.

Tanı:

Ekokardiyografi :

Ekokardiyografi temel tanı yöntemidir (2). Aort stenozunun varlığını, kapak kalsifikasyonunun derecesini, sol ventrikül fonksiyonlarını, duvar kalınlığını ve eşlik eden diğer kapak hastalıklarını ya da aort patolojilerini tespit etmemizi sağlar.

Doppler ekokardiyografi aort darlığının derecesinin değerlendirilmesinde tercih edilen tekniktir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT):

Aort kapak kalsifikasyonunu, aort kök ve asendan aort anatomisini, koroner arter çıkış yerlerini ve aort kapaklar ile ilişkisini gösteren önemli bir tetkiktir (3). Özellikle transkatater işlem öncesi BT ile değerlendirme daha önem arz

etmektedir. Yine ayrıca transfemoral yöntemle yapılacak işlemlerde periferik arterleri değerlendirmede önemli bilgiler verir.

Tedavi:

Aort stenozunda medikal tedavinin yeri sadece komorbid durumların tedavisinde vardır (hipertansiyon gibi) (4). Aort stenozunu gerileten veya ilerlemesini engelleyen medikal tedavi yoktur.

Hafif ve orta derecede aort stenozunda cerrahi veya transkatater yöntemlerle tedavi endikasyonu genellikle bulunmamaktadır. Bunun tek istisnası by-pass, asendan aorta veya diğer kapak cerrahisi yapılması gereken hastalarda orta şiddette aort darlığı varsa beraberinde aort kapak cerrahisi yapılabilir.

Tedavi olarak günümüzde iki yöntem uygulanır.

Bunlardan ilki klasik cerrahi ile aort kapak pozisyonuna metalik protez veya biyoprotez uygulaması ve transkatater aort valv implantasyonu (TAVI) ile biyoprotez uygulamasıdır. TAVI önceleri sadece ameliyat riski çok yüksek hastalara uygulanır iken günümüzde düşük riskli hastalara bile uygulanabilir durumdadır (5,6). Ancak genel öneri 75 yaş altı olan ve cerrahi riski düşük olan hastalarda cerrahi önerilirken 75 yaş üstü olan veya cerrahi riski yüksek olan hastalara TAVI uygulanması yönündedir (7).

Ciddi aort darlığı hastalarında invaziv tedavi zamanının belirlenmesinde hastanın semptomatik olup olmaması ve sol kalp fonksiyonlarının durumunun bilinmesi gerekmektedir (8,9).

Semptomatik ciddi aort stenozunda girişim endikasyonları:

1- Semptomatik ciddi aort darlığında (Vmax $\geq$ 4 m/s, ΔPm $\geq$ 40 mmHg) invaziv tedavi girişimi gerekir
2- Low-gradient Vmax < 4 m/s, ΔPm < 40 mmHg, düşük flow (SVi<35 ml/m^2) ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu aort darlığında Aort kapak alanı 1 cm^2 den küçükse dobutamin stress eko ile (kontraktil) rezervi kanıtlandığında girişim gereklidir
3- Low-gradient Vmax < 4 m/s, ΔPm < 40 mmHg, düşük flow (SVi<35 ml/m^2) ve normal ejeksiyon fraksiyonlu aort darlığında Aort kapak alanı 1 cm^2 den küçükse BT ile kalsiyum skoru çok yüksekse girişim önerilir.

Asemptomatik ciddi aort stenozunda girişim endikasyonları:

1- Başka bir nedene bağlı olmayan sistolik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (EF<50) varsa
2- Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu yok (EF>50) ancak egsersiz stress testinde semptamatik oluyor veya hipotansiyon gelişiyorsa
3- Sol ventrikül fonksiyonları normal (EF >55) ancak çok ciddi aort stenozu varsa (mean gradient >_60 mmHg or Vmax >5 m/s), BNP düzeyleri 3 kattan fazla yükselmişse veya yıllık 0,3 m/s den fazla Vmaxda artış oluyorsa invaziv girişim gereklidir.

SONUÇ

Aort stenozu en sık girişim gerektiren kalp kapak hastalığıdır. Tedavisinin zamanlamasında hastanın semptamatik olması ve/veya kalp fonksiyonlarının durumu ile hastanın da aktif olarak sürece katılması ile karar verilir.

REFERANSLAR

1. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. Circulation 2019;140:1156_1169.
2. Tastet L, Tribouilloy C, Marechaux S, et al. Staging cardiac damage in patients with asymptomatic aortic valve stenosis. J Am Coll Cardiol 2019;74:550_563.
3. Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:254_275.
4. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb 2;77(4):e25-e197.
5.Baron SJ, Magnuson EA, Lu M, et al. Health status after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients with aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2019;74(23):2833-2842.
6. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al. Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1149-1161.
7.Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43(7):561-632.
8. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. Am J Cardiol 2009;104:972 977.

9. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. Eur Heart J 2005;26:1309-1313.

Diabetes Mellitus ve Hemşirelik Bakımı

Sedat DOĞAN[1]

1- Öğr. Gör.; Iğdır Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu/ Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü. sedat.dogan@igdir.edu.tr ORCID No: 0000-0002-3617-5799

ÖZET

Diyabetes mellitus, insülin üretimindeki ya da etkisindeki bozukluklardan kaynaklanan ve hiperglisemiye yol açan bir metabolik hastalıktır. Bu hastalık, tip 1, tip 2, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik diyabet tipleri olarak sınıflandırılmaktadır. Diyabetin gelişiminde genetik faktörler ve yaşam tarzı unsurları, özellikle obezite, hareketsizlik ve sağlıksız beslenme etkili rol oynamaktadır. Hemşireler, diyabetli bireylerin bakımında; tedavi sürecinde hasta eğitimini, kan şekeri takibini, yara bakımı ve komplikasyonların yönetimini gibi konularda önemli bir rol üstlenmektedirler. Hemşirelik bakımı, hastaların tedaviye uyumunu artırmak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve hastalığın ilerlemesini engellemek amacıyla yaşam tarzı değişiklikleri, diyabet yönetimi eğitimi ve duygusal destek sağlanmasını içermektedir. Diyabetli bireyin yönetimi, insülin tedavisi, oral hipoglisemik ajanlar ve yaşam tarzı değişiklikleriyle yapılmakta olup, hemşirelerin bu süreçteki rehberliği, hastaların tedaviye uyumunu sağlamak için kritik öneme sahiptir. Hemşirelik bakımının bu bütüncül ve proaktif yaklaşımı, diyabetli bireylerin sağlıklı bir yaşam sürdürmelerine ve hastalık yönetiminde başarılı olmalarına önemli ölçüde katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Diyabetin Komplikasyonları, Hemşirelik, Hemşirelik Bakımı, Hemşirelik Tanıları.

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülin salgılanmasındaki, insülin etkisindeki veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize karmaşık bir metabolik bozukluktur. Diyabetin iki temel formu, öncelikle pankreastaki insülin üreten beta hücrelerinin yıkımına yol açan bir otoimmün durum olan Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) ve insülin direnci ve insülin salgılanmasında göreceli bir eksiklik ile ilişkili olan Tip 2 diabetes mellitus'tur (T2DM) (Shaban Mohammed vd., 2024; Huang vd., 2022). Diyabetin küresel yaygınlığı önemli ölçüde artmaktadır; tahminler, 2019'da yetişkinlerin yaklaşık %8,3'ünün etkilendiğini ve bu rakamın 2045'e kadar %9,6'ya çıkacağını göstermektedir (Huang vd., 2022; Suneja vd., 2018). Diabetes mellitus önemli küresel sağlık etkileri olan çok yönlü bir hastalıktır. Artan yaygınlığı yaşam tarzı faktörleriyle yakından bağlantılıdır ve yönetimi, komplikasyon riskini azaltmak için diyet değişiklikleri, fiziksel aktivite ve kan şekeri seviyelerinin izlenmesini içeren bütünsel bir yaklaşım gerektirmektedir (Olgun ve Çelik, 2021; Satman vd., 2013).

Epidemiyoloji

Diyabet mellitusun epidemiyolojisi, yaygınlığının son birkaç on yılda endişe verici bir şekilde artmasıyla küresel olarak önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre, 2019 itibarıyla 20-79 yaş aralığındaki yaklaşık 463 milyon yetişkin diyabetle yaşarken, bu sayının 2045 yılına kadar yaklaşık 630 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (Öcalan vd., 2021). Bu artış, hızlı kentleşmenin ve yaşam tarzı değişikliklerinin tip 2 diyabet mellitusun (T2DM) artan insidansına katkıda bulunduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde daha fazla olduğu ifade edilmektedir (Awad vd., 2020). 2010 yılında tamamlanan "Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II)" sonuçları, 12 yıl önce gerçekleştirilen TURDEP-I verileri ile karşılaştırıldığında, diyabet prevalansında %90 oranında bir artış yaşandığını ve Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %7,2'den %13,7'ye yükseldiğini göstermiştir. Diyabet, yetişkinlere yönelik toplam sağlık harcamalarının %9'una neden olmakta ve dünya genelinde 6,7 milyon ölümden sorumlu tutulmaktadır (IDF, 2022). Diabetes mellitus epidemiyolojisi kapsamlı bir yaklaşım gerektiren çok yönlü bir halk sağlığı zorluğu sunmaktadır. Diyabetin artan yaygınlığını ele almak, sonuçları iyileştirmek ve bu kronik hastalığın yükünü azaltmak için eğitim, yaşam tarzı değişikliği ve sağlık hizmetlerine erişimde koordineli çabalar gerektirmektedir (Olgun ve Çelik, 2021; Keleş ve Olgun, 2024).

Diyabetin Sınıflandırılması

Diabetes Mellitus, etiyolojisi, patofizyolojisi ve klinik özelliklerine göre çeşitli tiplere ayrılmaktadır. Sınıflandırma, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yaygın olarak kabul edilmektedir. En yaygın olarak kabul edilen sınıflandırma Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve diğer spesifik diyabet tiplerini içermektedir (ADA, 2021; Banday ve ark., 2020; Keleş ve Olgun, 2024).

Tip 1 diyabet: Tip 1 diyabet, insüline bağımlı diyabet veya juvenil diyabet olarak da adlandırılan bir otoimmün hastalıktır. Bu hastalıkta bağışıklık sistemi, pankreasta bulunan ve insülin üreten β-hücrelerine yanlışlıkla saldırarak bu hücrelerin tahrip olmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak, insülin üretimi ya tamamen durur ya da ciddi şekilde azalmaktadır. Bu nedenle, Tip 1 diyabetli bireyler kan şekeri düzeylerini kontrol edebilmek için yaşam boyu insülin tedavisine ihtiyaç duymaktadırlar (ADA, 2021; Banday ve ark., 2020).

Tip 2 diyabet: Tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90-95'ini oluşturan tip 2 diabetes mellitus, insülin direnci ve insülin salgılanmasında göreceli bir eksiklik ile karakterizedir. Genellikle obezite, fiziksel hareketsizlik ve genetik yatkınlıkla ilişkilidir. T2DM tipik olarak kademeli olarak gelişir ve yetişkinlerde daha yaygındır, ancak artan obezite oranları nedeniyle

çocuklarda ve ergenlerde artan oranlar gözlemlenmektedir. T2DM'nin yönetimi genellikle yaşam tarzı değişiklikleri, oral hipoglisemik ajanlar ve bazı durumlarda insülin tedavisini içermektedir (Olgun ve Çelik, 2021; Keleş ve Olgun, 2024).

Gestasyonel diyabet: Gebelik diyabeti hamilelik sırasında ortaya çıkmakta ve bu dönemde ilk kez fark edilen glikoz intoleransı ile karakterizedir. Hem anne hem de çocuk için riskler oluşturur ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde T2DM geliştirme şansını artırmaktadır (Guo vd., 2022). Gebeliğin ikinci üç aylık döneminde GDM taraması önerilir ve yönetim genellikle diyet değişiklikleri, fiziksel aktivite ve kan şekeri düzeylerinin izlenmesini içerir (Pan vd., 2019)

Diğer spesifik diyabet tipleri: Belirli tıbbi durumlar, genetik mutasyonlar veya ilaç kullanımına bağlı faktörler gibi çeşitli etiyolojik nedenlere dayanan başka spesifik diyabet türleri de bulunmaktadır (Olgun ve Çelik, 2021).

Risk faktörleri

Diyabet mellitus için risk faktörleri diyabetin türüne göre değişmektedir. Bu faktörler hastalığın başlangıcına ve ilerlemesine katkıda bulunur ve genel olarak değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak kategorize edilmektedir. Bu risk faktörlerini anlamak, hastalığın önlenmesi, erken teşhisi ve yönetimi için çok önemlidir (IDF, 2022).

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri: Yaş ve aile öyküsü, diyabet için önemli değiştirilemeyen risk faktörleridir. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) geliştirme riski yaşla birlikte, özellikle 45 yaşından sonra artmaktadır (Sulaiman vd., 2018). Ek olarak, özellikle birinci derece akrabalarda diyabet aile öyküsü, genetik yatkınlıklar ve paylaşılan çevresel faktörler nedeniyle bir bireyin riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Etnik köken de bir rol oynar; Afrikalı Amerikalılar, Hispanik Amerikalılar ve Yerli Amerikalılar gibi belirli popülasyonlar, Kafkasyalılara kıyasla daha yüksek diyabet yaygınlık oranları sergilenmektedir (Wang ve ark., 2021).

Değiştirilebilir Risk Faktörleri: Değiştirilebilir risk faktörleri arasında obezite, T2DM'nin gelişimine birincil katkıda bulunan faktör olarak öne çıkmaktadır. 30 kg/m²'den büyük Vücut Kitle İndeksi (VKİ), diyabet riskinin önemli ölçüde artmasıyla ilişkilidir (Lai vd., 2021). Bel çevresi veya bel-kalça oranı ile ölçülen merkezi obezite, insülin direnciyle bağlantılı olduğu için özellikle önemlidir (Dong vd., 2022). Fiziksel hareketsizlik, bir diğer kritik değiştirilebilir risk faktörüdür; hareketsiz bir yaşam tarzı, kilo alımına ve metabolik işlev bozukluğuna katkıda bulunarak diyabet geliştirme olasılığını artırmaktadır. Beslenme alışkanlıkları da diyabet riskinde önemli bir rol oynar. Rafine karbonhidrat, şeker ve doymuş yağların yüksek alımıyla karakterize edilen sağlıksız beslenme düzenleri, T2DM riskinin artmasıyla ilişkilidir (Lai vd., 2021). Sigara içmek başka bir değiştirilebilir risk faktörüdür; insülin direncini ve diyabet geliştirme riskini artırdığı

gösterilmiştir (Dong vd., 2022) . Stres ve depresyon da dahil olmak üzere psikososyal faktörler de diyabet geliştirme riskinde rol oynamaktadır. Kronik stres, kötü beslenme seçimleri ve fiziksel hareketsizlik gibi sağlıksız başa çıkma mekanizmalarına yol açabilir ve böylece diyabet riskini artırabilir (Egbe vd., 2018; Dong vd., 2022). Yaş ve aile geçmişi sabit olsa da, obezite, fiziksel hareketsizlik, diyet seçimleri ve sigara içme gibi yaşam tarzı faktörleri, diyabet geliştirme riskini azaltmak için değiştirilebilir. Bu risk faktörlerini anlamak, diyabetin önlenmesi ve yönetilmesini amaçlayan etkili halk sağlığı stratejileri için önemlidir (Sulaiman ve ark. 2018; Egbe vd., 2018).

Fizyopatoloji

Diyabetin patofizyolojisi karmaşıktır ve tipleri arasında, özellikle Tip 1 Diabetes Mellitus ve Tip 2 Diabetes Mellitus arasında farklılık gösteriyor. Tip 1 Diabetes Mellitus 'de, pankreas β-hücrelerinin otoimmün yıkımı mutlak insülin eksikliğine yol açarken, Tip 2 Diabetes Mellitus öncelikle insülin direnci ve ilerleyici β-hücre disfonksiyonu ile ilişkilidir (Burillo ve ark. 202; Kendall ve ark., 2022). Tip 2 Diabetes Mellitus 'de insülin direnci, özellikle kas ve yağ dokusu olmak üzere periferik dokularda glikoz alımını bozan kritik bir faktördür. Bu direnç genellikle, insülin sinyal yollarına müdahale eden yüksek seviyelerde serbest yağ asitleri (FFA'lar) ve sitokinlerle karakterize proinflamatuar bir duruma katkıda bulunan obezite ile daha da kötüleşir (Sati vd., 2021; Lei vd., 2021). Karaciğer ve kas gibi yağsız dokularda lipit birikimi lipotoksisiteye yol açarak insülin direncini daha da kötüleştirir (Zhang vd., 2023). Obezite, inflamasyon ve insülin direnci arasındaki etkileşim, tip 2 Diabetes Mellitus 'un gelişiminde önemli bir kısır döngü yaratır. β-hücre disfonksiyonu, tip 2 Diabetes Mellitus 'un patofizyolojisindeki bir diğer önemli bileşendir. Başlangıçta, β-hücreleri insülin salgısını artırarak insülin direncini telafi eder. Ancak zamanla bu telafi edici mekanizma başarısız olur ve insülin üretiminde düşüşe ve ardından hiperglisemiye yol açar. Diabetes mellitusun fizyopatolojisi, insülin direnci, β hücresi disfonksiyonu ve dış stres faktörlerinin etkisinin karmaşık bir etkileşimi ile karakterizedir. Bu mekanizmaları anlamak, diyabetin ilerlemesini yönetmeyi ve potansiyel olarak tersine çevirmeyi amaçlayan etkili terapötik stratejiler geliştirmek için çok önemlidir (Sati vd., 2021; Li vd., 2023).

Belirti ve Bulgular

Diyabetin belirti ve semptomları bireyler arasında önemli ölçüde değişebilir ve diyabetin türüne, hastalığın süresine ve komplikasyonların varlığına bağlıdır. Bu belirtileri anlamak erken tanı ve tedavi için çok önemlidir. Genellikle "üç P" olarak adlandırılan diyabetin klasik semptomları arasında poliüri (artmış idrara çıkma), polidipsi (artmış susuzluk) ve polifaji (artmış açlık) bulunur (Ravi & Gunjawate, 2019; Shaikh ve ark., 2022). Poliüri, kandaki aşırı glikozun idrara dökülerek suyu da beraberinde çekmesi ve bunun sonucunda artan idrar çıkışına ve ardından dehidratasyona yol açan ozmotik diürez nedeniyle oluşur. Bu dehidratasyon, vücut sıvı kaybını telafi etmeye çalışırken polidipsiyi tetikler. Öte yandan polifaji, vücudun glikozu etkili bir şekilde kullanamaması sonucu ortaya çıkar ve yüksek kan şekeri seviyelerine rağmen hücresel açlığa yol açar. Diğer yaygın semptomlar arasında aşırı yorgunluk, bulanık görme, yavaş iyileşen yaralar ve açıklanamayan kilo kaybı bulunur (Ravi ve Gunjawate, 2019; Laenggeng, 2024). Yorgunluk, vücudun glikozu enerji için kullanamamasına bağlanabilirken, bulanık görme, dalgalanan kan şekeri seviyeleri nedeniyle gözlerdeki sıvı seviyelerindeki değişikliklerden kaynaklanabilir (Ravi ve Gunjawate, 2019). Yavaş iyileşen yaralar genellikle diyabetli bireylerde yaygın komplikasyonlar olan zayıf dolaşım ve bağışıklık tepkisinin göstergesidir (Laenggeng, 2024). Diyabetik nöropati, diyabetle ilişkili bir diğer önemli komplikasyondur ve ekstremitelerde karıncalanma, ağrı veya uyuşma gibi semptomlara yol açabilen sinir hasarıyla karakterizedir (Olgun ve Çelik, 2021). Bu semptomlar yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir ve ayak ülseri ve enfeksiyonlar gibi daha fazla komplikasyona yol açabilir. Diyabetik nöropatinin yaygınlığı diyabetin süresiyle artar ve genellikle zayıf glisemik kontrol ile ilişkilidir (Olgun ve Çelik, 2021;Ravi ve Gunjawate, 2019).

Tanı kriterleri

Diyabetin tanı kriterleri, genellikle Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından belirlenmektedir. Bu bağlamda, uluslararası alanda kabul gören diyabet tanı kriterleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir (Keleş ve Olgun, 2024).

Açlık kan şekeri (AKŞ) testi: En az 8 saat boyunca kalorik alım yapılmaması durumunda açlık plazma glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) olması diyabet belirtisidir (Keleş ve Olgun, 2024).

Oral glukoz tolerans testi (OGTT): Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT), glukoz yüklemesi sonrasında plazma glukoz seviyelerindeki artışı ve glukoz toleransını değerlendirmek amacıyla kullanılan bir testtir. Bu test, genellikle diyabetin erken belirtilerini saptamak veya gestasyonel diyabet (gebelik diyabeti) tanısını koymak için tercih edilmektedir. OGTT, sabah saatlerinde uygulanır ve şu şekilde gerçekleştirilir:

Hastadan açlık kan örneği alındıktan sonra, 75 gram glukoz, 250-300 mL su içerisinde çözülerek hazırlanır ve bu karışımın 3-5 dakika içinde içilmesi sağlanır. Glukozlu sıvının içilmeye başlandığı an, testin başlangıç zamanı olarak kabul edilir. İki saat sonra hastadan yeniden kan örneği alınır. Eğer 2 saatlik plazma glukoz değeri ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) ise, diyabet tanısı konulmaktadır (Saeedi ve ark., 2021; Keleş ve Olgun, 2024).

Glikolize hemoglobin testi(HbA1c): HbA1c testi, son üç aylık dönemdeki ortalama kan şekeri seviyesini değerlendiren bir biyokimyasal ölçümdür. Kan glukoz seviyesinin yükselmesiyle birlikte, glukoz molekülleri eritrositlerin içinde bulunan hemoglobine bağlanarak glikolize hemoglobin düzeyinin artmasına neden olur. HbA1c düzeyinin ≥ %6.5 olması, diyabet tanısı için kriter olarak kabul edilmektedir. Bu test, uzun dönem glisemik kontrolün izlenmesinde ve diyabet tanısında önemli bir rol oynamaktadır (ADA, 2021).

Rastgele plazma glukozu testi: Rastgele plazma glukoz testi, açlık durumu gerektirmeksizin günün herhangi bir zamanında yapılan plazma glukoz ölçümüdür. Eğer rastgele plazma glukoz değeri ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olarak tespit edilirse, diyabet tanısını doğrulamak amacıyla diğer üç tanı testinden biri uygulanır. Uygulanan testin sonucunun pozitif olması durumunda diyabet tanısı konulmaktadır (Olgun ve Çelik, 2021; Olgun ve Keleş 2024).

Tedavi

Diyabetes mellitus tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik müdahaleler ve kan şekeri seviyelerini etkili bir şekilde yönetmek için devam eden izlemeyi içeren çok yönlüdür. Tedavi yaklaşımı, Tip 1 diyabet (T1D) ve Tip 2 diyabet (T2D) arasında önemli ölçüde değişir ve her hasta için özel stratejiler gerektirir. Tip 1 diyabet için insülin tedavisi esastır çünkü bu hastalar pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı nedeniyle insülin üretemezler. İnsülin uygulaması, günde birden fazla enjeksiyon veya bir insülin pompası aracılığıyla sürekli deri altı insülin infüzyonu yoluyla sağlanabilir. Hızlı etkili ve uzun etkili insülinler gibi insülin formülasyonlarındaki son gelişmeler, glisemik kontrolü iyileştirmiş ve hipoglisemi riskini azaltmıştır (Choudhary, 2024; Kavurmaci, 2023). Sürekli glikoz izleme (CGM) sistemleri de glikoz seviyelerinin gerçek zamanlı izlenmesine ve daha hassas insülin dozajının kolaylaştırılmasına olanak tanıyan kritik araçlar olarak ortaya çıkmıştır (Choudhary, 2024). Bunun aksine, Tip 2 diyabetin yönetimi öncelikle farmakolojik tedavinin yanı sıra diyet değişiklikleri ve artan fiziksel aktivite de dahil olmak üzere yaşam tarzı müdahalelerine odaklanır. Metformin, kan şekeri seviyelerini düşürmedeki etkinliği, kilo nötrlüğü ve kardiyovasküler faydaları nedeniyle genellikle birinci basamak ilaçtır (Kavurmaci, 2023). Glisemik kontrol tek başına metformin ile yeterli değilse, sülfonilüreler, GLP-1 reseptör agonistleri veya SGLT2 inhibitörleri gibi ek ajanlar tanıtılabilir (Ahmed, 2023). Bu ilaçlar

yalnızca kan şekerinin yönetilmesine yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda obezite ve kardiyovasküler hastalık gibi diyabetle ilişkili komorbiditeleri de ele alır (Choudhary, 2024). Çalışmalar, depresyon gibi komorbid ruh hali bozukluklarının ele alınmasının tedaviye uyumu ve genel sağlık sonuçlarını iyileştirebileceğini göstermiştir (Mori vd., 2021). Ayrıca diyabetle ilişkili komplikasyonların, örneğin diyabetik ayak ülserleri ve retinopatinin yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Düzenli ayak taraması ve zamanında müdahale, ampütasyon gibi ciddi sonuçları önlemek için çok önemlidir (Mori vd., 2021). Etkili diyabet yönetimi, farmakolojik tedaviyi, yaşam tarzı değişikliklerini, psikolojik desteği ve komplikasyonların düzenli olarak izlenmesini kapsayan bütünsel bir yaklaşım gerektirir. Araştırmalar gelişmeye devam ettikçe, yeni teknolojilerin ve terapilerin entegrasyonu muhtemelen diyabetle yaşayan bireyler için bakım kalitesini artıracaktır (Olgun ve Çelik, 2021; Keleş ve Olgun, 2024).

Komplikasyonları

Kronik bir metabolik bozukluk olan diyabet, düzgün yönetilmediği takdirde bir dizi akut ve kronik komplikasyona yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar öncelikle kan damarlarına, sinirlere ve çeşitli organ sistemlerine zarar veren uzun süreli hiperglisemi nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Olgun ve Çelik, 2021; Keleş ve Olgun, 2024). Diyabetin akut komplikasyonları arasında hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperglisemik hiperosmolar nonketotik sendrom (HHNS) bulunmaktadır. Aşırı insülin veya yetersiz kalori alımından kaynaklanan hipoglisemi, kafa karışıklığına, nöbetlere veya bilinç kaybına neden olduğu ifade edilmektedir. Tip 1 diyabette daha yaygın olan DKA, vücudun enerji için yağları parçalaması ve asidik ketonların birikmesine yol açmasıyla oluşmaktadır. Genellikle tip 2 diyabette görülen HHNS, aşırı hiperglisemi ve şiddetli dehidratasyon ile karakterizedir ve tedavi edilmezse yaşamı tehdit edici sonuçlara yol açabilmektedir (Olgun ve Çelik, 2021; Keleş ve Olgun, 2024). Kronik komplikasyonları genel olarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak kategorize edilmektedir. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik retinopati, nefropati ve nöropatiyi içerirken, makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı ve felç gibi kardiyovasküler hastalıkları kapsamaktadır (Canto vd., 2019; Pradeepa & Mohan, 2021). Diyabetik retinopati yetişkinlerde körlüğün önde gelen nedenidir ve kronik hiperglisemi ve oksidatif stres nedeniyle retinal mikro damar sisteminde ilerleyici hasar ile karakterizedir (Gomułka & Ruta, 2023). Benzer şekilde, diyabetik nefropati, glomerüler hasara yol açan ve nihayetinde kronik böbrek hastalığına neden olan uzun süreli hiperglisemiden kaynaklanmaktadır (Pradeepa ve Mohan, 2021). Başka bir yaygın mikrovasküler komplikasyon olan nöropati, periferik sinir hasarı olarak ortaya çıkar ve ağrıya, duyusal kayba ve ayak ülseri riskinde artışa

neden olduğu belirtilmektedir (Ojo, 2016; Pradeepa ve Mohan, 2021). Diyabet hastalarında en sık görülen komplikasyonlarından bir diğeri de diyabetik ayak yaralarıdır. Bu yaralar enfeksiyona, kangrene, amputasyona ve hatta ölüme yol açabilmektedirler (Keleş ve ark., 2024). Diyabetli bireylerde, kalp krizi ve kalp yetmezliğine yol açabilen koroner arter hastalığı ise Makrovasküler komplikasyonlar olarak bilinmektedir ve artan ölüm oranlarıyla ilişkili olmaları nedeniyle özellikle endişe verici olduğu bilinmektedir (Canto ve ark., 2019). Hipertansiyon, dislipidemi ve inflamasyon gibi faktörlerin etkileşimi, diyabetli hastalarda kardiyovasküler olay riskini daha da artırmaktadır (Canto vd., 2019).

Sık kullanılan Hemşirelik tanıları

Diyabetes mellitus (DM) hastalarında, hemşirelik tanıları hastaların bireysel ihtiyaçlarına ve hastalığın etkilerine göre değişebilmektedir. Aşağıda hemşirelikte diyabette sık kullanılan hemşrelik tanılarından bazıları verilmiştir (Olgun ve Çelik, 2021; Olgun ve Keleş 2024).

- Yetersiz glukoz kontrolü ile ilgili bilgi eksikliği
- Kan glukozunda dalgalanma ile ilgili riskli sağlık davranışları
- Hastalığın komplikasyonlarına bağlı olarak yetersiz doku perfüzyonu
- Diyabetik nöropati nedeniyle akut veya kronik ağrı
- Hiperglisemi veya hipoglisemi ile ilgili elektrolit dengesizliği riski
- Diyabetik ayağa bağlı cilt bütünlüğünde bozulma riski
- Duyusal algılamada bozulma (periferik nöropati ile ilgili)
- Kronik hastalıkla ilgili psikososyal sorunlar
- Düşük kan şekeri veya hiperglisemiye bağlı aktivite intoleransı
- Uzun süreli insülin tedavisi veya oral antidiyabetik ilaç kullanımı ile ilgili tedaviye uyumda güçlük

Hemşirelik bakımı

Hemşireler diyabet bakımında önemli bir rol oynar ve genellikle hastalar için birincil temas noktası olarak hizmet etmektedirler. Sorumlulukları, etkili glisemik kontrol için gerekli olan diyet değişiklikleri, fiziksel aktivite ve ilaç uyumu dahil olmak üzere hastaları kendi kendine yönetim uygulamaları hakkında eğitmeyi kapsamaktadır (Nikitara vd., 2019). Çalışmalar, iyi eğitimli hemşirelerin diyabet yönetiminin çeşitli yönlerinde hekimlerin yerini etkili bir şekilde alabileceğini ve hasta sonuçlarını iyileştirebileceğini göstermektedir (Ahmed vd., 2012). Diyabet bakımında hemşirelerin temel işlevlerinden biri hasta eğitimini kolaylaştırmaktır. Buna hastalara kan şekeri seviyelerini nasıl izleyeceklerini, hipoglisemi ve hiperglisemi semptomlarını nasıl tanıyacaklarını öğretmektedir. Ek olarak, uzun vadeli kontrolü değerlendirmek ve erken komplikasyonları tespit etmek için hayati belirtiler,

kilo ve HbA1c, lipid profilleri ve böbrek fonksiyon testleri gibi laboratuvar değerleri yakından izleyerek hemşirelik bakım planını ona göre düzenlemektedir (Nikitara vd., 2019; Li vd., 2022; Massimi vd., 2017). Ayrıca toplum temelli hemşire liderliğindeki programlar, diyabet kontrolünü iyileştirmede ve komplikasyonları azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (Gadot ve Azuri, 2023). Hemşireler, eğitime ek olarak, diyabetle yaşamanın psikolojik yönlerini ele alarak duygusal destek de sağlamaktadırlar. Diyabet ile yaşamak ruh sağlığını etkileyebilmektedir. Hemşireler duygusal destek sağlayarak, depresyon veya anksiyete belirtilerini değerlendirir ve gerekirse hastaları danışmanlık hizmetlerine yönlendirmektedir. Hümanist hemşirelik bakım modelleri, hastaların genel refahına odaklanarak, fiziksel sağlıklarının yanı sıra zihinsel sağlıklarının da önceliklendirilmesini sağlamaktadırlar (Liang, 2023).

SONUÇ

Diyabet hemşireliği bakımı, kapsamlı bir süreç olup sürekli değerlendirme, eğitim ve destek unsurlarını içermektedir. Hemşireler, diyabetli bireylerin kendi kendine yönetim becerilerini geliştirmeye, önleyici yaklaşımları uygulamaya ve optimal glisemik kontrol sağlamalarına rehberlik etmektedirler. Bu süreçte, komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması temel hedefleridir. Hemşirelik bakımının bu bütüncül ve proaktif yaklaşımı, diyabetli bireylerin sağlıklı bir yaşam sürdürmelerine ve hastalık yönetiminde başarılı olmalarına önemli ölçüde katkı sağlamaktadır.

REFERANSLAR

1. Laenggeng, A.H, Hasanuddin, A & Nuryanti, S. (2024). The effect of fermented soybean flour towards blood glucose level of mice (mus musculus). World Journal of Advanced Research and Reviews, 21(1), 2356-2360. https://doi.org/10.30574/wjarr.2024.21.1.0289
2. ADA, Association American Diabetes. (2021). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. Diabetes care, 44(Supplement_1), S15-S33.
3. Ahmed, A., Jabbar, A., Zuberi, L., Islam, N., & Shamim, K. (2012). Diabetes related knowledge among residents and nurses: a multicenter study in karachi, pakistan. BMC Endocrine Disorders, 12(1). https://doi.org/10.1186/1472-6823-12-18
4. Ahmed, M., Zaghloul, I., & Abd El Fattah, M. (2023). A survey on personalization of diabetes treatment using artificial intelligence techniques. Benha Journal of Applied Sciences, 8(5), 229-236. https://doi.org/10.21608/bjas.2023.202990.1140

5. Awad, S. F., Al-Mawali, A., Al-Lawati, J., Morsi, M., Critchley, J., & Abu-Raddad, L. J. (2020). Forecasting the type 2 diabetes mellitus epidemic and the role of key risk factors in oman up to 2050: mathematical modeling analyses. Journal of Diabetes Investigation, 12(7), 1162-1174. https://doi.org/10.1111/jdi.13452
6. Banday, M.Z., Sameer, A.S. ve Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. Avicenna journal of medicine, 10(04), 174-188.
7. Burillo, J., Marqués, P., Jiménez, B., González-Blanco, C., Benito, M., & Guillén, C. (2021). Insulin resistance and diabetes mellitus in alzheimer's disease. Cells, 10(5), 1236. https://doi.org/10.3390/cells10051236
8. Canto, E., Ceriello, A., Rydén, L., Ferrini, M., Hansen, T., Schnell, O., … & Beulens, J. (2019). Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro and micro vascular complications. European Journal of Preventive Cardiology, 26(2_suppl), 25-32. https://doi.org/10.1177/2047487319878371
9. Choudhary, S., Gaikwad, S., & Jadhav, S. (2024). Transforming diabetes care: latest advancements in treatment and technology. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science, 6(1), 96-104. https://doi.org/10.33545/26647222.2024.v6.i1b.105
10. Dong, W., Tse, E. T. Y., Mak, L. I., Wong, C. K. H., Wan, Y., Tang, E. H. M., … & Lam, L. K. C. (2022). Non-laboratory-based risk assessment model for case detection of diabetes mellitus and pre-diabetes in primary care. Journal of Diabetes Investigation, 13(8), 1374-1386. https://doi.org/10.1111/jdi.13790
11. Egbe, T. O., Tsaku, E. S., Tchounzou, R., & Ngowe, M. N. (2018). Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in a population of pregnant women attending three health facilities in limbe, cameroon: a cross-sectional study. Pan African Medical Journal, 31. https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.195.17177
12. Gadot, T. and Azuri, J. (2023). Diabetes control in the community, under the management of a diabetes-clinic nurse specialist, and the effect of a parallel diabetologist advice. Journal of Primary Care & Community Health, 14. https://doi.org/10.1177/21501319231162310
13. Gomułka, K. and Ruta, M. (2023). The role of inflammation and therapeutic concepts in diabetic retinopathy—a short review. International Journal of Molecular Sciences, 24(2), 1024. https://doi.org/10.3390/ijms24021024
14. Guo, Z., Pan, J., Hui, Z., & Chen, Z. (2022). Metabolites of gut microbiota and possible implication in development of diabetes mellitus. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 70(20), 5945-5960. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c07851
15. Huang, Z., Liu, Y., Liu, X., Chen, K., Xiong, W., Qiu, Y., … & Zeng, F. (2022). sanghuangporus vaninii mixture ameliorated type 2 diabetes mellitus and altered intestinal microbiota in mice. Food &Amp; Function, 13(22), 11758-11769. https://doi.org/10.1039/d2fo02268k
16. IDF, Diabetes Atlas. (2022). Diabetes Atlas report on diabetes foot-related complications www.diabetesatlas.org.
17. Kavurmaci, M. (2023). Insulin self-management in patients with diabetes and web-based mobile training. Endocrinology and Disorders, 7(1), 01-03. https://doi.org/10.31579/2640-1045/127

18. Keleş, İ. ve Olgun N. (2024). Diabetes Mellitus ve Hemşirelik Bakımı. Editör S. P. Kara, Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar –VI (pp. 73-90). Artikel Akademi.
19. Keleş, İ., Bayrakdar, A., & Olgun, N. (2024). Investigation of The Efficacy of Plantago Major Flavonoids in The Healing of Diabetic Foot Wound in Silico Analysis. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım Ve Doğa Dergisi, 27(5), 1032-1041. https://doi.org/10.18016/ksutarimdoga.vi.1410509
20. Kendall, E. K., Olaker, V. R., Kaelber, D. C., Xu, R., & Davis, P. B. (2022). Association of sars-cov-2 infection with new-onset type 1 diabetes among pediatric patients from 2020 to 2021. JAMA Network Open, 5(9), e2233014. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.33014
21. Lai, S., Liu, C., Kuo, Y., Lin, C., Hwang, B., & Liao, K. (2021). The incidence of herpes zoster in patients with diabetes mellitus. Medicine, 100(16), e25292. https://doi.org/10.1097/md.0000000000025292
22. Li, J., Li, Y., Wang, Z., Liu, N., He, L., & Zhang, H. (2023). Increased risk of new-onset diabetes in patients with covid-19: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Public Health, 11. https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1170156
23. Li, J., Yang, F., Wang, J., & Tao, Y. (2022). Effect of community-based nurse-led support intervention in the reduction of hba1c levels. Public Health Nursing, 39(6), 1318-1333. https://doi.org/10.1111/phn.13119
24. Liang, H. (2023). Research on the effect of humanistic nursing care on elderly type 2 diabetes mellitus patients. Journal of Clinical and Nursing Research, 7(5), 84-88. https://doi.org/10.26689/jcnr.v7i5.5289
25. Massimi, A., Vito, C., Brufola, I., Corsaro, A., Marzuillo, C., Migliara, G., … & Damiani, G. (2017). Are community-based nurse-led self-management support interventions effective in chronic patients? results of a systematic review and meta-analysis. Plos One, 12(3), e0173617. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173617
26. Mori, T., Nagata, T., Nagata, M., Fujimoto, K., Fujino, Y., & Mori, K. (2021). Diabetes severity measured by treatment control status and number of anti-diabetic drugs affects presenteeism among workers with type 2 diabetes. BMC Public Health, 21(1). https://doi.org/10.1186/s12889-021-11913-3
27. Nikitara, M., Constantinou, C., Andreou, E., & Diomidous, M. (2019). The role of nurses and the facilitators and barriers in diabetes care: a mixed methods systematic literature review. Behavioral Sciences, 9(6), 61. https://doi.org/10.3390/bs9060061
28. Ojo, O. (2016). An overview of diabetes and its complications. Diabetes Research - Open Journal, 2(2), e4-e6. https://doi.org/10.17140/droj-2-e005
29. Olgun, N. ve Çelik, S. (2021). Endokrin Sistem- Metabolizma Hastalıkları ve Heşirelik Bakımı. Editör N. Olgun ve S. Çelik , Tüm yönleriyle iç hastalıkları hemşireliği kitabı (pp. 327-356). Ankara Nobel Tıp Kitapevleri.
30. Öcalan, D., Ceylantekin, Y., Kunduracilar, Z., & Doğan, T. (2021). The relationship of diabetes mellitus risk with well-being, and physical activity among young adults. INTERNATIONAL JOURNAL OF DIABETES &Amp; METABOLIC SYNDROME, 1(2). https://doi.org/10.52106/2771-1331.1007

31. Pradeepa, R. and Mohan, V. (2021). Epidemiology of type 2 diabetes in india. Indian Journal of Ophthalmology, 69(11), 2932-2938. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_1627_21
32. Ravi, R. and Gunjawate, D. R. (2019). Effect of diabetes mellitus on voice: a systematic review. Practical Diabetes, 36(5), 177-180. https://doi.org/10.1002/pdi.2240
33. Saeedi, M., Cao, Y., Fadl, H., Gustafson, H. ve Simmons, D. (2021). Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus when implementing the IADPSG criteria: A systematic review and meta-analysis. diabetes research and clinical practice, 172, 108642.
34. Sati, A., Varma, A., Kumar, N., & Masood, T. (2021). Insulin resistance in type ii diabetes mellitus patients and their first degree relatives- an observational study. Journal of Pharmaceutical Research International, 198-204. https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i59a34264
35. Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., . . . Canbaz, B.. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology, 28, 169-180.
36. Shaban Mohammed, A., El-Sayed Ouda, W., & Abd El-Fatah Ali, E. (2024). Study of glycemic control and management of children suffering from type 1 diabetes versus type 2 diabetes. Egyptian Journal of Health Care, 15(1), 214-225. https://doi.org/10.21608/ejhc.2024.339280
37. Shaikh, A. A., Kolhatkar, M. K., Sopane, D. R., & N.Thorve, A. (2022). Review on: diabetes mellitus is a disease. International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences, 13(1), 102-109. https://doi.org/10.26452/ijrps.v13i1.27
38. Sulaiman, N., Mahmoud, I., Hussein, A., Elbadawi, S., Abusnana, S., Zimmet, P., … & Shaw, J. E. (2018). Diabetes risk score in the united arab emirates: a screening tool for the early detection of type 2 diabetes mellitus. BMJ Open Diabetes Research &Amp; Care, 6(1), e000489. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2017-000489
39. Wang, Y., Gao, H., Di, W., & Gu, Z. (2021). Endocrinological and metabolic characteristics in patients who are non-obese and have polycystic ovary syndrome and different types of a family history of type 2 diabetes mellitus. Journal of International Medical Research, 49(5). https://doi.org/10.1177/03000605211016672
40. Zhang, Z., Zhou, D., Luan, X., Wang, X., Zhu, Z., Wen, L., … & Song, Y. (2023). Biodegradable hollow nanoscavengers restore liver functions to reverse insulin resistance in type 2 diabetes. ACS Nano, 17(10), 9313-9325. https://doi.org/10.1021/acsnano.3c00875

Kuru Göz Sendromunun Güncel Sağaltım Yaklaşımları Üzerine Değerlendirmeler

Servet KILIÇ[1]

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi

GİRİŞ

KGS gözyaşının aşırı buharlaşması veya gözyaşı filminin aköz yetmezliğinden kaynaklanan, gözyaşı filminde hiperozmolariteye ve stabilite bozukluğuna neden olan, oküler yüzey homeostazisini bozan, oküler yüzeyde yangı ve hasar oluşturan, gözde ağrı ve görme bozukluğuna yol açan yaygın, kronik seyirli multifaktöryel bir bozukluktur. (1-9) Oküler yüzeyin normal fonksiyonunu bozarak enfeksiyona, korneada ülser, vasülarizasyon artışına, pigmentasyona ve skar sonucu körlüğe neden olur. (1,6,8,10) Oküler yüzeydeki değişiklik göz sağlığını bozarak günlük aktivitede önemli bir performans kaybına da neden olur. (11) KGS etiyolojik faktörlere göre evoporatif kuru göz sendromu (EKGS) ve aköz yetmezlik kaynaklı kuru göz sendromu (AKGS) olmak üzere iki sınıfa ayrılır. (1-4,7,12) EKGS'de, meibomian bez disfonsiyonunun neden olduğu lipid yetmezliğe bağlı göz yaşının aşırı buharlaşması; AKGS'de ise ana ve eklenti lakrimal bezlerin hastalık veya disfonksiyonundan ileri gelen bir göz yaşı miktarı azalması söz konusudur. (1-3,13) KGS multifaktöriyel bir bozukluktur (9,10). Etiyolojisinde yaş, ırk, cinsiyet, hormonal dengesizlik, beslenme, sistemik ve topikal ilaçlar, metabolik bozukluklar, Sjogren sendromu (SS), otoimmun hastalıklar, oküler ve refraktif cerrahi, lens takma, meibomian bez disfonksiyonu, göz kapağı deformasyonları, allerji, viral ve bakteryal belefaritis ve konjunktivitisler gibi birçok genetik ve çevresel faktör etkilidir. (1,7,8,10,12,14) Erişkin insanlardaki prevelansı % 5-35 arasında değişir. (5) Oransal olarak üçte ikilik dilimini kadınların oluşturduğu, önemli bir kısmının ise aseptomatik seyrettiği tahmin edilmektedir. (1,6,7,10,15) Bazı kaynaklarda hastalık prevalansının %50'lere kadar yükseldiği belirtilmiştir. (6,11,13) Hastalığın yaş, cinsiyet ve ırka göre önemli değişiklik gösterdiği, gerek görülme sıklığının gerekse şiddetinin yaş ilerledikçe arttığı bilinmektedir. (1,8) Elli yaş üzerindeki popülasyonda KGS'nin şiddetli formunun görülme oranın erkeklerde %4, kadınlarda ise %8'lere tekabül ettiği, hastalık görülen kadınların çoğunun postmenopozal dönemde olduğu bildirilmiştir. (1,5,10) KGS, köpeklerde yaygın olarak görülen bir bozukluktur. İnsidansının %1-4 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. (6) Mevcut literatürlerden KGS'nin diğer evcil hayvanlarda yaygın olmadığı görülmektedir. Hastalık kanatlı ve sürüngenlerde de rapor edilmiştir. (8) KGS üzerine yapılmış yüzlerce çalışma sonucunun değerlendirildiği bir derlemede hakim görüş KGS'nin oküler yüzeyin otoimmun bir hastalığı olduğu ve yangının hastalığın patogenezisinde anahtar rol oynadığıdır. (5,16,17) Hastalık kronikleştikçe bağışıklık mekanizması düzensiz, sürekli bir yangısal döngüye evrilir. Sürece doğal ve adaptif bağışıksal tepki değişiklikleri eşlik eder. (5,18)

1. Klinik Belirti ve Bulgular

KGS'nin klinik belirti ve bulguları hafiften şiddetliye kadar değişiklik gösterir. (11) Fotofobi, huzursuzluk, ağrı, yanma, batma, kuruluk hissi, yabancı cisim hissi, görme bozukluğu gibi semptomlarla ve gözyaşı stabilte kaybı, oküler yüzeyde kızarıklık ve hasar, göz yaşı diskinde incelme, göz yaşı kırılma zaman testi (TFBUT)'nde kısalma gibi bulgularla karakterizedir. (2,4,5,19) Korneal hassasiyet, ağrı ve hiperaljezi gibi semptomlar ileri derece kronik KGS olgularda korneal sinirin azalan duyarlılığı veya artan hasarı nedeniyle azalmaya başlar. Böylece hasta konforunda kısmi iyileşme görülür. KGS konjunktivitis, kornea ülseri ve enfeksiyona neden olabilir. (5) Hastalarının yaşam kalitesinde önemli düşüşe, önemli iş gücü veya verim kaybına neden olduğu bildirilmiştir. (2,11)

2. Tanı ve Değerlendirme

Multifaktöryel bir bozukluk olduğundan KGS'ye spesifik bir tanı ve sağaltım seçeneği sunmak kolay değildir. (10,15) Hastaya spesifik faktörlerin esas alındığı özel bir yaklaşımın benimsenmesi son derece önemlidir. (15)

KGS, alerji ve enfeksiyon gibi göz hastalıklarıyla benzer klinik belirti gösterdiğinden kolayca karışabilmektedir. Yanlış teşhis konulması durumunda antialerjik ilaç veya epiteliotoksik antibiyotik kullanımı hastalık tablosunu kötüleştirebilir. Öykü tanıya ulaşmanın ilk basamağıdır. Tanıda kabul görmüş yaklaşımlar takip edilmelidir. Ayrıca hastalığının evoportatif veya aköz yetmezlikten mi kaynaklandığının belirlenmesi gerekir. KGS'nin oküler yüzey hastalık indeksi veya günlük akiviteye etkisi gibi geliştirilmiş özel formlarla değerlendirilmesi yararlı olabilir. Hastalığının şiddetini artıran ortamlar, kollojen vasküler hastalıklar, Graves hastalığı, diabetes mellitus, hepatit C ve HIV gibi hastalıklar ve kullanılan ilaçlar da not edilmelidir. (12)

2.1. Göz Kapağının Muayenesi

Kırpma; göz yaşı filminin göz yüzeyine düzenli şekilde yayılmasını sağlar, meibomian bezlerin salgısını kolaylaştırır. Sağlıklı bir gözde dakikadaki sayısı günlük aktiviteye bağlı olarak 2-28 arasında değişir. KGS'de iki kırpma arasındaki süre oldukça kısalmıştır. Entropium veya ektropium gibi göz kapağı deformasyonları göz kapağının oküler yüzeyle uyumunu bozar. Yüz felcinde göz kapaklarının tam kapanmadığı görülür. Göz kapaklarının serbest kısmı, kirpikler ve meibomian bezlerin akıtıcı kanallarının yarıklı lamba altında enfeksiyon ve bez disfonksiyonu yönünden muayene edilmesi özellikle EKGS'nin teşhisinde önem arz etmektedir. Meibomian bezleri kızıl ötesi meibografi ile doğrudan da muayene edilebilmektedir. (12)

2.2. Konjonktivaların Muayenesi

Göz kapakları kırpma sırasında konjunktiva üzerinde kayar. Göz yaşı tabakası bu kaymanın sürtünmeye dönüşmesine mâni olur. KGS'de göz yaş filminin azalması ve/veya incelmesi sürtünmeyi artırır. Bu sürtünme nedeniyle normal bakıda konjunktivada temporal göz açısında göz kapaklarına paralel ve yarıklı lamba ile kolayca fark edilebilen kıvrımlar meydana gelir. KGS'nin tanısında %90'lara varan hassasiyet değeri olan bu kıvrımlar 3 dereceye bölünerek sınıflandırılmıştır. (12, 20)

2.3. Oküler Yüzeyin Muayenesi

Oküler yüzey epiteli ve göz yaşı diskindeki hasar floresein ve lisamin yeşili boyalarla tespit edilebilmektedir. Florasein kornea ve konjunktivalardaki erozyonları, lisamin yeşili ise yüzeysel epitel hasarları ve musin tabakasındaki defektleri değerlendirme imkanı sunar. Oluşan floresein boyama yoğunluğu ve boyama şekli (patern) yarıklı lambada kobalt mavisi filtre altında, lisamin yeşili paternler ise yarıklı lambanın normal ışık filtresi altında incelenir. Alınan sonuçlar van Bijsterveld indeksi ve Oxford derecelendirme skalası gibi yarı kantitatif ve CLEK tasarımı gibi sübjektif verilerle değerlendirilir. Palpebral yarığa denk gelen alanların boyanmış olması KGS için patoglomik kabul edilir. (12)

2.4. Gözyaşı Filminin Değerlendirmesi

Yapısı ve kalınlığı yarıklı lamba ile değerlendirilebilir. Disk kalınlığı optik koherens tomografide daha hassas ölçülebilmektedir. Göz yaşı filminin ortalama kalınlığı sağlıklı bireylerde 0,5 ± 0,02 mm, KGS'li olgularda 0,2 ± 0,09 mm'dir. Diskin incelmesi göz yaşı salgısının aköz kısmının azaldığının göstergesidir. Klinik muayenede disk kalınlığının 0,2 mm'nin altına görülmesi anormal bir durum olarak değerlendirilir. Meibomian bez disfonksiyonuna bağlı lipid tabaka yetmezliğinde göz yaşı filmi köpüklü bir görünüm alır. (12)

2.5. Gözyaşı Film Kırılma Zaman Testi *(TFBUT)*

Göz yaşı stabilitesinin önemli bir göstergesidir. Katkı içermeyen floresein boyası göze damlatıldıktan sonra gerçekleşen bir tam kırpmanın akabinde gelen ikinci kırpmayı takiben göz yaşının ilk kırılma anının kobalt mavisi filtre takılı yarıklı lamba ile tespit edilmesi işlemidir (8,12). Bu süre normal bir göz yaşı filminde 20-30 saniye arasında değişir. Sürenin 10 saniyenin alına düşmesi patolojik olarak değerlendirilir. TFBUN videokeratografiyle floresein boyası kullanmadan da ölçülebilmektedir. (12)

2.6. Gözyaşı Salgı Testi

Lakrimal bezdeki salgı miktarını ölçme esasına dayanır. Ölçümde 35×5 mm ebadında Schirmer test stripleri kullanılır. Strip alt göz kapağının temporal üçte birlik kısmına denk gelen yere konjunktival kese içerisine yerleştirilir. Test, göz kapakları kapalı halde 5 dakika bekletildikten sonra alınan stripin üzerinde oluşan ıslaklığın ölçülmesi işlemidir. Ölçüm reflektorik (STT-1) ve bazal (STT-2) olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilir. Bazal ölçüm göze topikal olarak anestetik madde damlatıldıktan sonra yapılan ölçüm şeklidir. STT-2 refleksel uyarımın olmadığı sadece bazal göz yaşı salgı miktarının ölçüldüğü test olarak kabul edilir, değeri STT-1'e göre %40 oranında daha düşük olur. Her iki testte de gerek bireysel ve gerekse bireyler arası önemli dalgalanmalar görülebilir, ancak ortalama ıslaklık oranın 5 mm veya altı olması patolojik bir durumun olduğunu gösterir. (8,12)

2.7. Yardımcı Testler

Klinikte göz yaşı film ozmolaritesini ölçebilen portatif bir cihaz geliştirilmek üzeredir. Ozmolarite testi KGS tanısında önemli bir yardımcı test olarak kabul edilir. Aynı şekilde göz yaşı içindeki matriks malleoproteinaz (MMP)-9 miktarını ölçen yine klinik kullanıma aktarılma aşamasında olan test stripleri de geliştirilmiştir. (12)

Klinik pratikte EKGS ve AKGS ayrımının yapılması sağaltım planlaması açısından önem arz etmektedir. AKGS'de göz yaşı film diskinde incelme, göz kapağına paralel konjunktival kıvrımların oluşması ve STT-1'de düşme; EKGS'de ise göz kapağında patolojik değişikler, meibomian bezlerin akıtıcı kanallarında tıkanıklık ve salgısında kalınlaşma, BUT'ta kısalma görülür. Oküler yüzey hasarı ve göz yaşı ozmolaritesinde artış her ki formda da mevcuttur. (12)

Göz kuruluğuna ağız kuruluğunun eşlik ettiği bir durumda SS ihtimali araştırılması gerekir. SS için belirlenmiş uluslararası kriterler bulunmaktadır. Bu kriterlerden ikisi hastanın ağız veya göz kuruluğu ile ilgili şikayetleri oluşturur. Ağız kuruluğu salya akış testi veya Sakson testi ile belirlenir. Göz kuruluğu tanı ve değerlendirme kısmında belirtilen testlerle ortaya konur. (12)

İnsanlarda hastalık semptomları sübjektif tesler olan oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) ve McMonnies ve Ho anketleri değerlendirilir. Tanıda; TFBUT, kornea florasein boyama testi, göz yaşı filmi değerlendirme testi, konjuntiva florasein boyama testi, STT, ozmolarite testi ve meibomian skorlama testi gibi klinik testler kullanılır (10, 21). Göz yaşı hiperozmolaritesi, KGS'nin tetiklediği oküler yüzey yangısı ve hasarı ile bu sürece dahil olan kompanzasyon olaylarının sonucudur. Çip

teknolojisi (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA) ile %95'lik bir hassasiyetle ölçülebilmektedir. (10)

3. Sağaltım

3.1. Gözyaşı yerine geçen ilaçlar

KGS'de hastalığın şiddetine göre değişen düzeylerde fotofobi, gözde yanma, kuruluk, batma ve yabancı cisim hissi ile bulanık görme gibi şikayetler görülür. (2) Suni göz yaşı preparatları, kuruluk hissi ve irritasyonları gideren yağlı veya kayganlaştırıcı göz preparatları olduklarından KGS'de ilk akla gelen temel sağaltım seçeneği olmuştur. (2,21) Lens takmaya bağlı ortaya çıkan KGS'de mutlaka kullanılması gereken preparatlar olarak kabul edilir. (5,15) KGS ile ilgili semptomlarda rahatlama sağladığından hastalığın tüm evrelerinde kullanılan yegane göz preparatlarıdır. (2) Göz yaşı stabilitesini arttırdığı, oküler yüzeydeki stresi azalttığı, görme netliğini ve oküler yüzey görme kalitesini arttırdığı ve yaşam kalitesini yükselttiği belirtilmektedir. (12)

KGS birçok vakada asemptomatik seyreder. Dolaysıyla suni göz yaşları hastalık semptomları gerilemiş olsa bile önlem amaçlı düzenli kullanıma devam edilmesi gereken preparatlardır. (5,15) Uzun süre kullanıldıklarında gözde enfeksiyon gibi istenmeyen yan etkilere neden olduklarından steril olmaları gerekir. Antimikrobiyal özeliklerini artırmak için yapılarına koruyucu madde eklemek gerekebilir. Kullanılan koruyucuların güvenilir olması, iyi tolere edilebilmesi ve yan etki profilinin çok düşük olması veya mümkünse hiç olmaması gerekir. Geçmişte suni gözyaşı damlalarında koruyucu ajan olarak genellikle çok iyi bir antimikrobiyal özelliğe sahip olan benzalkonium klorid (BAK) kullanılırdı. Oküler yüzeyde oluşturduğu zararlı etki nedeniyle oküler yağlayıcılarda ve damlalarda kullanımı kısıtlanmıştır. (2,22) Göz damlalarında BAK'tan sonra ilk defa lens solüsyonlarında antimikrobial dezenfeksiyon sağlamak amacıyla geliştirilmiş hidrofilik bir katyon polimeri olan poliquaternium (Poliquad) kullanılmaya başlamıştır. Poliquad; Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Staphylococcus aureus gibi bakterileri ve Candida albicans mantarını kapsayan geniş spektrumlu antimikrobiyal bir ajandır. Büyük moleküler yapılı olması memeli hücrelerinde sitotoksik etkinin önüne geçmiştir. Gözde koruyucu içermeyen ilaçlar kadar güvenle kullanılabildiği ve iyi tolere edildiği belirlenmiştir. (2,22,23) Koruyucu ajanların antimikrobiyal olma ve raf ömrü uzatma avantajlarını sağlamak amacıyla göz preparatları tek kullanımlık flakonlar içinde servis edilmeye başlanmıştır. Bu formülasyon sayesinde katkı maddelerinin yukarıda belirtilen dezavantajları başarılı bir şekilde bertaraf edilmiştir. Ayrıca ekonomik olması için bu katkı içermeyen ilaçlarının özel damlatma sistemleri sayesinde çok dozlu fromülasyonları da geliştirilmiş bulunmaktadır. (2,24)

Suni göz yaşı ajanlarının çoğu gözyaşının lipid, aköz veya musin kısmındaki eksikliği gidermek için kullanılır.(2) Koruyucu içeren ajanların uzun kullanımlarında zararlı etkiler ortaya çıkabilir.(15) Suni gözyaşı ilaçları; gözyaşının sahip olduğu antiinflamatuar ve immünomodülatör etki, oküler yüzey epitelinin canlılığını sürdürmeye katkı, besleme ve oksijenle zenginleştirme özelliği ve oküler yüzeyin hassas homeostazisini sürdürmeye katkı gibi birçok özelliğinden yoksundurlar. Daha çok oküler yüzeyin nemliliğine ve kayganlaşmasına katı sağlarlar.(5) Suni göz yaşı preparatları katkılı veya katkısız şekilde üretilen, elektrolit, surfaktan ve bir veya iki yağlayıcı ajan içeren hipotonik veya izotonik tampon solüsyonlardır. Yağlayıcı kısım guar, selüloz deriveli hidroksipropil guar (HP guar), gliserin, dekstran, polivinil alkol, polietilen glikol [PEG] 400, propilen glikol [PG], sodyum hyaluronat, polivinilpirolidon ve povidon gibi polimerlerden oluşur. Piyasada çok sayıda suni göz yaşı preparatı bulunmaktadır.(2,12,25,26) Hastalığın şiddetine bağlı olarak düşük viskoziteli preparatlardan yüksek viskoziteli jel (karbomerler) ve merhemlere kadar tüm preparatların epitelitoksik olan BAK gibi katkı maddeleri içermediği sürece kullanılabileceği belirtilmiştir.(12) Bu ajanlarının birbirine olan üstünlükleri hususunda oluşmuş tam bir konsensüs mevcut değildir. (2) Ancak gözyaşı stabilitesini sağlayıcı amaçla daha çok hyaluronik asit gibi polimerleri içeren preparatlarının tercih edildiği görülmektedir. (15,27) Bunlar göz yaşı miktarını ve fonksiyonel özelliğini yerine getirir, oküler yüzeyinin ıslak kalmasını ve gözyaşı filmiyle kaplanmasını sağlar. Son zamanlarda farklı özellik ve etkiye sahip polimerlerin birlikte formüle edilerek geliştirildiği yeni jenerasyon gözyaşı suplementleri kullanılmaya başlanmıştır. (2,15,27) Meibomian bez disfonksiyonlarında kullanılmak üzere trigliserit, fosfolipit ve hint yağı içeren lipid özellikte suni göz yaşı preparatları geliştirilmiştir. Bu preparatların meibomian bez disfonksiyonunu kısmen giderdiği ve göz yaşı film stabilitesini arttırdığı tespit edilmiştir. (12,28)

Suni göz yaşı preparatları üzerine yapılmış çalışmaların sonuçlarını değerlendiren bir meta analize göre bu preparatların bazı yan etkilerine rağmen kullanımlarının güvenilir olduğu, en olumlu sonuçların % 0,2 poliakrilik asit ve %1,4 polivinil alkol bazlı terkiplerden elde edildiği ve diğerlerinin arasında önemli farkların olmadığı belirlenmiştir. (21)

Systane ultra aktif etken maddesi polietilen glikol (PEG) ve propilen glikol (PG) olan bir gözyaşı preparatıdır. Kayganlaştırıcı veya yağlayıcı özelliği normal suda eriyen bir polisakarit olan hidroksipropil (HP) guar eklenerek artırılmıştır. HP guarın yüksek viskozitesi 1000–5000 kDa olan molekül ağırlığından kaynaklanmaktadır. Terkip borat ve sorbital ile tamponlanmış olup koruyucu içermemektedir. (2,26,29) Bu göz yaşı preparatı üzerinde yapılmış 23 çalışmanın değerlendirildiği meta analiz sonucuna göre ilacının KGS kaynaklı kornea hasarına en üst düzeyde

koruma ve yağlama sağladığı, şikayetleri hemen giderdiği ve uzun süreli rahatlık sağladığı bildirilmiştir.(2,29)

Systane ultranın sağaltım başarısı orijinal terkibi olan systane orijinale göre yüksek pH özelliği ile içerdiği HP guar ve sorbitalden gelmektedir. Yüksek pH HP guar, borat ve sorbitalı kararlı halde tutarken sorbital ilaca maksimum viskozite sağlar. İlacının yüksek pH'a sahip oküler yüzey ve göz yaşıyla temas etmesi durumunda içerdiği HP guar ve boratın göz yaşındaki çift yüklü iyonlarla etkileşime geçmesi sonucu viskozite daha da artmaktadır. Sorbital göz yaşı sıvısındaki çözünmeye bağlı olarak viskoziteyi bir miktar düşürür. İlacının flakonda iken sahip olduğu aşırı viskoz durumu göze damlatıldığında belirtilen nedenlerden dolayı bir miktar azalır. Bu durum damlanın göz yüzeyine daha kolay yayılmasını sağlar. Diğer taraftan göz yaşı filminin iyonik yapısı ile oluşturduğu güçlü bağ sayesinde etken maddenin koruyucu etkisinin oküler yüzeyde uzun süre devam etmesine katkı sağlar.(2)

Diğer taraftan borat iyonları oküler yüzeyde galaktomannan ile etkileşerek musin tabakasına benzer koruyucu çapraz bağlı biyoyapışkan jel gibi davranarak kırpma sırasında göz kapakları ile oküler yüzey arasındaki sürtünmeyi azaltır.(2,26,29) Bu sayede ajan aköz ve musin orijinli göz yaşı yetmezliklerinde güvenle ve başarılı bir şekilde kullanılır. Yine HP guar molekülleri selektif olarak hasarlı kornea kısımlarına yapışarak hem hasarın ilerlemesini durdurur hem de kısa sürede onarım ve yenilenme sağlar.(2,29) Ayrıca systane ultranın KGS olgularında incelen musin tabakasının kalınlığını arttırdığı ve gözyaşı hiperosmolaritesini düşürdüğü bildirilmiştir.(30,31)

HP guarlı PEG/PG etken madde viskozitesi düşük bir preparattır. İhtiva ettiği HP guar ve sorbital hasarlı kornea alanı üzerinde viskoelastik bir tabaka oluşturarak hem iyileşmeye teşvik etmekte hem de oküler yüzeyde uzun süreli bir koruma ve rahatlama sağlar. İlacın genel olarak kornea florasein boyama skoru ile KGS semptom ve bulgularını azalttığı, sağaltım etkinlik ve uygunluk kriterini olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Katarakta bağlı, çevresel ve lens kaynaklı KGS semptomlarında iyileşme sağladığı belirlenmiştir. Ayrıca göz yaşı filminin bozulan stabilitesinde düzelme, kontak lens kullanımı ile ilgili şikayetlerde azalma ve görme fonksiyonu ile netliğinde artış sağladığı görülmüştür. Uzun klinik kullanımlarda etkili, uygun ve iyi tolare edilen bir ilaç olduğu kanısına varılmıştır. (2)

3.2. Yangı Gidericiler

Yangı KGS'nin subklinik form dahil tüm süreçlerinde etkili bir faktördür (12). Kısır döngü nedeniyle aktivitesinde sürekli bir artış olur. Oküler yüzey epitelinde ve salgı bezlerinde ilerleyici ve kalıcı hasarlar

oluşmaya başlayınca semptomlar belirginlik kazanır.(3,12,15) Yangı sinir uçlarını doğrudan veya epitel hücrelerde oluşturduğu hasar nedeniyle açıkta kalmasını sağlayarak dolaylı olarak etkilemek suretiyle gözde KGS'ye spesifik şiddetli nöropatik tipte ağrıya neden olur. KGS'nin hafif formunda hasta konforu sağlamak amaçlı suni gözyaşı preparatları, silikon-hidrojel özellikte hava geçirgen kontak lens veya gözlükler, topikal otojen serum göz damlaları ve sistemik gamma-aminobutirik asit taklit edici nörotrasmitter bloke edici ajanlar kullanılmaktadır. Ancak oküler yüzey yangısıyla komplike ortadan şiddetliye değişen KGS'de antiiflamatuvar ve immünosüpressif ilaçların kullanılması elzemdir. (15,19,32-34)

KGS'nin yangısal sürecinde oküler yüzey hücrelerde IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-17, TNF-α ve MMP gibi birçok proinflamatör ürün açığa çıkar. Bu ürünler dış ortamın da katkısıyla yangının hem şiddetlenmesini hem de sürekliliğini sağlarken lökosit migrasyonunu teşvik ederekten bağışık kaynaklı yangının da sürece dahil olmasının önünü açmış olurlar.(15) Oküler yüzeyde başlamış olan bu yangısal şelalenin kısa süre içinde etkin bir şekilde kontrol altına alınması elzemdir.(12,15,32) Yangının KGS'nin patofizyolojisindeki etkin rolü alternatif tedavi modellerinin gelişmesini sağlamıştır. (13)

3.2.1. Topikal Kortikosteroidler

KGS'nin subklinik dahil tüm formlarında oküler yüzey ve lakrimal bezlerde yangısal bir aktivite mevcuttur.(12,35,36) Özellikle ortadan şiddetliye değişen yangısal kısır döngüyü kırıp neden olduğu hasarının önüne geçmek için antiinflamatuvar ilaçlarının kullanılması bir zorunluluk arz etmektedir. (12,32) Kortikosteroidler proinflamatuar stokin salgısını baskılamak suretiyle yangısal olayların kontrolünü sağlayan en etkili seçenektirler.(12,13) NF-kB signal yolağını ve lenfosit apoptozisini indükleyerek proiflamatuvar mediatörlerden IL-1 ve TNF-α'nın regülasyonunu baskıladıklarından hızlı bir antiinflamatuvar potansiyale sahiptirler.(32) Yangı hücre varlığını impresyon sitolojisi ile ortaya koymada bir biyobelirteç olarak kullanılan insan löykosit antijeni (HLA) oranının değerlendirildiği bir çalışmada kortikosteriodlerin bu gen ekspresyonunu önemli oranda azalttığı belirlenmiştir (13). En etkili antiinflamatuar sonuç orta ve güçlü kortikosteriodlerden sağlanır. (12) Ancak özellikle güçlü kortikosteriodler, 2-4 haftalık gibi uzun kullanımlarda KGS semptomlarında belirgin bir iyileşme sağlamasına rağmen glakom, katarakt ve enfeksiyon gibi ciddi yan etkilere sebep olduğundan tavsiye edilmemektedir.(12,13,32,37) Metilprednizolon KGS'nin sağaltımında kullanılan ilk basamak kortikosteroiddir. KGS'nin belirti ve semptomlarında düzelme sağladığı görülmüştür. Yeni nesil kortikosteriod olan loteprednol etabonat (LE) ve rimeksolona göre glakom

ve katarakta daha erken neden olduğu belirlenmiştir. LE, KGS sağaltımı açısından üzerinde en fazla çalışılan kortikosteroid preparatıdır. Yüksek lipofilik özellği nedeniyle topikal olarak göz katmanlarından kolay yayılabilen bir bileşiktir. Katarak oluşumunda en düşük etkiye sahip kortikosteriod olmasına rağmen henüz KGS'de kullanımı onaylanmamıştır.(3) Florometolon (FML) yangısal mediatörleri etkin şekilde nötralize eden, nonenfeksiyöz semptomları gideren, lenfosit ve makrofaj akitvitelerini düşüren ve bu etkileri nedeniyle klinikte yaygın kullanılan orta derecede güçlü bir kortikosterioddir.(3,32) Ajanın %0,1'lik damlalarının 24 haftalık kullanımının kornea ve konjunktiva boyama alanlarında, hiperemi ve göz yaşı kırılma zamanında (TBUT) önemli düzelme sağlarken ciddi bir oküler yan etki oluşturmadığı, gözde güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir.(13,32,38) Son zamanlarda özellikle uzun süreli KGS sağaltımlarında loteprednolun güvenle kullanılabileceği de bildirilmiştir.(13,39) Loteprednol fosfolipaz A'yi inhibe ederek etkili bir KGS sağaltımı sağlayan, yağda çözünürlüğü ve kornea penatrasyonu yüksek düşük toksisiteli bir kortikosteroittir. (32,38) Ortadan şiddetliye değişen KGS olgularında kornea hasarının iyileşmesini teşvik ederek ve göz yaşı stabilitesini artırarak etkili bir sağaltım sağladığı bildirilmiştir. (32,40) KGS'de süreci zamana yayarak çözüme kavuşturan katkı içermeyen hidrokortizon gibi zayıf kortikosteriodler daha çok önerilir. Normalde bu kortikosterioidler oküler yüzey epitelleri tarafında üretilmektedir. Gözün doğal yangısal sürecini düzenler ve dıştan gelen antijenlere karşı koruyucu mekanizmalar geliştirmede rol oynarlar.(15,41) Bu nedenle zayıf kortikosteriodlerin özellikle uzun süreli sağaltım gerektiren kronik KGS'li olgularda aralıklı göz içi basınç ve lens muayenesi şartıyla güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir.(15,42) Randomize kontrollü klinik çalışma sonuçlarına göre 2-4 hafta kullanılan prezervatif içermeyen kortizonlu göz damlalarının ortadan şiddetliye değişen KGS'li olgularının %43'ünün semptomlarında orta derecede, geri kalanında ise tam bir iyileşme sağladığı tespit edilmiştir. Bu olumlu tablonun tedavi kesildikten sonra birkaç hafta daha devam ettiği, çok az vakada göz içi basınç ve lens ile ilgili komplikasyonlarla karşılaşıldığı, bu nedenle sağaltımın kısa süreli olması gerektiği belirtilmiştir.(12,43) Kortikosteroidlerin KGS'nin sağaltımında kısa süreli olarak potansiyel yan etkileri dikkate alınmak koşuluyla kullanılabileceği kanısına varılmıştır.(13) Dekzometazonun FML ve LE'ye göre göz içi basıncını daha fazla yükselttiği belirlenmiştir. Topikal bir kortizon preparatı olan desoninin alerjik konjunktivitiste kullanıldığında göz içi basıncını çok az etkilediği görülmüştür. Kuru göz üzerindeki etkisi henüz araştırılmamıştır. Klobetasonen de bir önceki ajan gibi göz içi basıncını çok az etkiler. SS olgularında kornea ve konjunktivadaki boyama alanlarında belirgin iyileşme sağladığı belirlenmiştir. Bu grupta yer alan diğer bir ajan olan medriysonun alerjik konjunktivitis, vernal konjunktivitis, episkleritis ve

epinefrin hassasiyetine karşı kullanılan etkili bir ajan olarak görülmektedir. Henüz KGS üzerine etkisi araştırılmamıştır. Hidrokortizon göze penatrasyonu düşük kısa etkili bir kortikosteroiddir. Düşük doku penatrasyonu nedeniyle intraoküler basınç üzerine düşük etki oluşturması öngörüsünden hareketle KGS olgularında güvenle kullanılabileceği vurgulanmıştır.(3)

3.2.2. Non-Steroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

Yangısal kısırdöngünün kırılmasında ve yangının tamamen bastırılmasında oldukça etkili bir seçenektir (12,44). Yangıyı, siklooksijenaz enzimini bloke etmek suretiyle yangının en güçlü aracılarından olan prostoglandin sentezini engelleyerek baskılarlar (3,13, Tablo). Gözde başta kataraktla ilgili yangı ve ağrı kontrolünde olmak üzere yaygın olarak kullanılırlar (3). Topikal kullanımının KGS ile ilgili göz rahatsızlığını etkili bir şekilde geçirdiği ancak uzun süre kullanıldığında korneal yüzey duyarlılığını azaltmak suretiyle mevcut korneal hasarı şiddetlendirdiği (13, 45), kornea epitelinde erimeye, ulkus ve perforasyona (3,13,46) neden olduğu bildirilmiştir (Tablo). Korneal erimenin kesin olmamakla birlikte MMP aktivasyonu, nörotrofik etki ve kullanılan topikal anestetiklerin yara iyileşmesini bozmasından kaynaklandığı sanılmaktadır (13,47). Kortikosteriotlerin aksine katarakt ve göz içi basınç artışı gibi önemli yan etkilere neden olmazlar (3,12,44). Bu nedenle NSAİİ başta SS olmak üzere tüm KGS'lerde potansiyel tedavi seçeneği olarak kabul edilir. İnsan gen ekpresyonu ile üretilen protein yapısında bir NSAİİ ajan olan timosin β4'ün yangısal kaynaklı kornea epitelyal hasarını önlediği, hasarı onardığı, korneal şeffaflığı koruduğu, yangısal süreci etkili bir şekilde düzenlediği (44,48), şiddetli KGS vakalarında potansiyel bir terapötik ajan olduğu saptanmıştır (44). NSAİİ ajanlarının kısa süreli sağladığı oküler rahatlamaya rağmen uzun süreli kullanımlarının kornea epitelindeki potansiyel yan etkileri nedeniyle bazıları (13) dikkatli kullanılması gerektiği vurgularken bazıları kullanımını önermemektedir (3) (Tablo).

3.3. Cinsiyet Hormonları

Uzun yıllardır androjen yetmezliğinin oküler yüzeyde bulunan ve göz yaşını oluşturan hücrelerin fonksiyonunu düşürüp göz yaşı film kalitesini etkilemek suretiyle KGS'ye neden olduğu bilinmektedir (13,49). Menopoz dönemindeki kadınlarla andropoz döneminde olan erkeklerin takviye transdermal hormon desteği sonrası değerleri bazal değerler ile karşılaştırıldığında TBUT, kornea boyama alanlarında ve STT skorunda olumlu yönde önemli değişikler olduğu saptanmıştır. Buradan yapılan trasdermal hormonal sağaltımın KGS'sin sağaltımında olumlu sonuç verdiği kanısına varılmıştır (13,50).

Östrojen ve progesteron KGS'deki etkisi tartışmalıdır (51-53). Bu hormonlarla yapılan takviye sağaltımı sonrası KGS ile ilgili bazal ve

refletorik STT değerlerinde artış, KGS semptomlarında azalma gözlenmiştir (51,53). Benzer başka bir çalışmada (52) ise TBUT ve STT değerlerindeki düşüş izlenmiş ve bu duruma meibomian bez disfonksiyonunun eşlik ettiği saptanmıştır. Bu hormonlara ilgili daha fazla çalışmanın yapılmasının gerektiği vurgulanmıştır (13).

3.4. Protein ve Peptit Bazlı Ajanlar

3.4.1. Siklosporin-A (CsA)

CsA tolipokladiyum inflatum ve beuveria nevus gibi mantarlardan geliştirilmiş antifungal bir antimetabolittir (4,37,54). Ajanın antifungal etkisi dışında güçlü antiiflamatuar, immunosupressif ve imminomodülatör özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir (4,54). Oküler yüzey yangısı KGS'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Sağaltımda yangısal süreç sırasında bozulan oküler yüzey homeostazisinin tesis edilmesi ve nüksün önlenmesi amaçlanır. KGS'nin başarılı bir şekilde sağaltımında oküler yüzey yangısının kontrol altına alınmasının önem büyüktür (4,12). CsA antiiflamatuar etkiyi yangısal süreçte önemli bir etkiye sahip T hücre replikasyonu için gerekli olan IL-2 aktivitesini inhibe ederek gösterir. IL-2 siklofilinle kompleks oluşturup kalsinörin-fosfataz yolağını bloke ederek aktivite gösterir (4,7,12,13,37,43) (Tablo). T hücreleri IL-2 gibi proiflamatuar stokinleri salgılayamadığı zaman immun kaynaklı yangısal süreç gerçekleşemez (4,12,43). CsA etki mekanizmalarından birisi de apoptozisi inhibe etmektir. Bunu Siklofilin D ile kompleks oluşturarak mitokondrilerin oksitatif strese maruz kalmasını sağlayan porları tıkamak suretiyle permabilitesini azaltarak sağlar (7). CsA immunomodülatör etkisini göz yaşı ünitesini oluşturan kornea, konjunktivanın epitel tabakası, eklenti bezlerle subkonjunkival doku gibi yapılardaki yangı hücre sayısını ve yangı markırlarını düşürerek ve konjunktivadaki goblet hücre sayısı ve göz yaşı miktarını artırarak gösterir (4,12,55,56). CsA'nin göz yaşı miktarını parasempatik nörotrasmitter maddelerin lokal salınımını teşvik ederek arttırdığı sanılmaktadır (12). Siklofilin D'ye bağlanıp mitokondrilerdeki porları tıkayıp hücreyi stres ve hasara karşı dirençli hale getirmek suretiyle apoptotik hücre ölümünü önlemektedir. KGS'li bireylerde gözyaşı miktarı yangı nedeniyle baskılanmış olsa dahi CsA'nın göz yaşının doğal koruyucu etkisini artırdığı görülmüştür (4). Randomize kontrollü bir klinik çalışma sonucuna göre CsA'nın %0,05'lik göz damlasının günde iki kez kullanımının keratopatide düzelme sağladığı, STT değerini arttırdığı, hastaların bulanık görme, kuruluk, yabancı cisim hissi ve epifora gibi şikayetlerini azalttığı, suni gözyaşı kullanım gerekliliğini düşürdüğü, oküler yüzeydeki yangısal hücre ve markırlarında azalma ve konjunktival goblet hücre sayısında artış sağladığı belirlenmiştir (12,57,58). CsA'nın başarısının ve yan etkisinin doza bağlı olduğu, yüksek dozlarının batma ve huzursuzluk gibi belirtileri teşvik ettiği, %0,05-01 gibi

dozlarda arzu edilen etki ile istenmeyen yan etkilerin önlenmesi açısından tam bir denge sağladığı belirtilmiştir. CsA'nın %0,01'lik su içermeyen formülasyonunun 12 hafta süren kullanımı sonucunda KGS semptomlarında önemli bir rahatlama sağladığı, görme netliğini arttırdığı, BUT'ta düzelme ve korneal boyama skorunda önemli bir azalma sağladığı saptanmıştır. CsA'nın KGS sağaltımında gösterdiği bu olumlu etkilerin başka çalışmalar tarafından da teyit edildiği görülmektedir. İlacının sistemik kullanımının oluşturduğu hipertansiyon ve nefrotoksik etkisinin topikal kullanımda düşük sistemik absorpisyon nedeniyle görülmediği de teyit edilmiştir (7). KGS'de yangı sürecinin henüz proinflamatuar faz döneminde olduğu olgularda da kullanılabileceği belirtilmiştir (13). KGS'de etkisini değerlendiren başka bir çalışmada CsA'nın gözyaşı yerine geçen ajanların kullanımını azalttığı, bulanık görmede düzelme sağladığı, birçok hastada pozitif etki sağladığı tespit edilmiştir. İlacın topikal kullanımı sırasında çok az olguda sağaltım sürecini etkilemeyecek düzeyde bir yanma hissi oluşturduğu vurgulanmaktadır (7, Tablo).

CsA'nın hidrofobik bir bileşik olması geliştirildiği günden bugüne dek gözde etkin bir ajan olarak kullanımının önünde bir engel olmuştur. İlk önce hint yağı veya mısır yağı gibi yağ bazlı solvent formülasyonlarla kullanılmaya başlamıştır. Ancak bu formülasyonların; ajanın salınımını düşürdüğü, penetrasyonunu zayıflattığı, gözde kalma süresini, gözdeki aktivitesini düşürdüğü, raf ömrünü kısalttığı ve bununla beraber bulanık görme, gözde yanma, kaşıntı, batma hissi gibi bir dizi yan etkilere neden olduğu tespit edilmiştir (4,5). Bu dezavantajlar CsA'nın gözde kullanımına resmi olarak izin verilen ilk preparatı olan resitasis (Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) ile kısmen aşılmaya çalışılmıştır. Resitasis, anyonik hint yağında çözünmüş %0,05'lik CsA'nın suda emülsiyon haline getirilmiş formülasyonudur. Resitasisin yanma hissi, sınırlı salınım, kısa süreli kalma ve geç yanıt gibi problemleri jel, hidrojel, nanopartikül, lipozom, katyonik emilsiyon ve liyofilize CsA yüklü misellus (59,60) gibi terkip ve taşıyıcı formülasyonlar (33) üzerine gerçekleştirilen araştırmalarla giderilmeye çalışılmaktadır. Bu arada farklı ülkelerde farklı formülasyon ve isimler altında (Cequa-ABD, İkervis-Fransa, Modusik-A Ofteno-Meksika, Lakrinmune-Arjantin, Papilock-mini-Japonya, Ti Cyporin- Güney Kore) preparatlar çıkmaya devam etmektedir (13). Bunlardan İkervis ve Cequa en son ticarileşmiş formülasyonlardır. İkervis yetişkin bireylerde suni gözyaşı preparatları ile sağaltılamamış, KGS'ye bağlı şiddetli keratitisleri sağaltmak üzere onay almış bir ilaçtır. Anyonik resitasisin aksine katyonik emülsiyon şekilde hazırlanmıştır. Katyonik yükün ajana fizyolojik ortamda negatif yüklü olan oküler yüzey epiteline daha kolay yapışıp penetre olma özelliği sağaldığı sanılmaktadır. Ancak resitaziste görülen batma ve his kaybı gibi sorunların bu formülasyonda da devam ettiği tespit edilmiştir (33).

3.4.2. Ozmoprotektanlar

KGS sırasında azalan göz yaşı miktarı veya göz yaşının aşırı buharlaşması göz yaşının yoğunluğunun artmasına yani hiperozmolariteye neden olur. Hiperozmolarite kornea ve konjunktiva hücrelerinde apoptozisi doğrudan ve yangısal döngüyü teşvik etmek süratiyle dolaylı olarak artırır, goblet hücre ölümüne aracılık eder. Göz yaşı stabilitesini bozarken mevcut olan anormal döngünün daha da kötüleşmesini sağlar. Bu durum daha önce belirtildiği gibi göz yaşı replazanları verilerek düzeltilmeye çalışılır. Ancak son zamanlarda KGS'ye bağlı hiperozmolaritenin olumsuz etkisi, hücreyi koruyan ve proteinlerin stabil kalmasına katkı sağlayan ve birçok hücre tarafından kullanabilen küçük molekül yapısına sahip eritritol, turin, trehaloz ve L-karnitin gibi ajanlar osmoprotektan olarak kullanılarak giderilmeye çalışılmaktadır. Bu ajanlar oküler yüzey hücrelerini hiperozmolariteye karşı dirençli hale getirirken KGS'nin patofizyolojinde etkili yangısal kısır döngüden daha az etkilenilmesini sağlar (14).

3.4.3. Takrolimus

Streptomyces tsukubaensis fermentasyonundan elde edilen antiinflamatuar ve immunomodilatör etkiye sahip bir makroliddir. Etki mekanizması açısından CsA'ya benzer olmasına rağmen CsA kadar (12) veya ondan 100 kez daha kuvvetli (61) bir ajan olduğu belirtilmiştir. İmmunofiline bağlandıktan sonra biyolojik olarak aktif hale gelir. Etkisini hücre zarından çekirdeğe IL-2 sentezini teşvik ederek, T ve B lenfosit aktivesini bloke eden uyarı iletimini sağlayan kalsinörini inhibe ederek gösterir (Tablo). Takrolimus T hücre aktivesini inhibe edip IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, interferon-γ, ve TNF-α gibi proinflamatör mediatörlerin salınımını önleyerek gösterir (13,61). Takrolimusun yangısal mediatör salınımını önleyerek göz yaşı salgısının arttırması KGS'ye ait semptomlarda düzelmeye yol açar (13). Sistemik olarak immun aracılı uveitiste, graft-versus-host hastalığına bağlı kuru gözde, kornea transplantasyonunda ve oküler pempigoitte kullanılmıştır. Atopik keratokonjunktivitis ve alerjik konjunktivitiste ilacının pomat veya damla formları topikal olarak kullanılır. İnsan ve hayvan KGS sağaltımında da kullanılmaya başlamıştır (61). Özellikle CsA'ya karşı hassasiyet gösteren hastalarda tercih edilir (61,62). Ajanının günde 2 kez kullanılan %0,03'lük damlasının pilot ve dar kapsamlı klinik çalışmalarda CsA kadar etkili olduğu tespit edilmiştir (12). Benzer bir çalışmada pomat uygulaması sonrası 14., 28. ve 90. günlerde yapılan değerlendirmelerde hastalarının STT, BUT, özellikle kornea florasein ve rose bengal boyama skorlarında önemli ilerlemeler, hastalık belirtilerinde önemli iyileşmeler görülmüştür (13). Gözde kullanılan takrolimus pomadının geçici yanma hissi yan etkisi dışında güvenilir olduğu da vurgulanmıştır (13,63). Takrolimus içeren deri pomatlarının

günde 1 veya 2 kez göz kapaklarında kullanılmasının tedaviye dirençli blefarokeratokonjunktivitisi başarılı şekilde sağalttığı belirlenmiştir (12).

3.4.4. Lifitegrast

Yeni geliştirilen küçük moleküllü bir integrin antagonistidir. Molekül yapısı KGS'de yangılı epitel hücreler ile T lenfositler tarafından salgılanan intraselüler adezyon reseptör molekülüne (ICAM-1) benzer (37). Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijenin (LFA-1) ICAM-1 reseptörüne bağlanmasını engelleyerek KGS'nin yangısal sürecinde etkili lenfosit proliferasyonunu önler. Yangısal sürecinin azalması sonucu KGS'nin semptomlarında hafifleme görülür (13,37). Ortadan şiddetliye değişen KGS üzerine yapılan kontrollü bir deneysel çalışmada lifitegrast'ın %0,5'lik solüsyonunun olgularının semptomlarında önemli bir düzelme sağladığı görülmüştür. Ajanın etki ve güvenirliğinin araştırıldığı başka bir çalışmada bir önceki çalışmada olduğu gibi kontrol grubuna göre semptomlarda istatistiksel olarak belirgin bir iyileşme izlenirken ilaçla ilgili görülen en önemli yan etkiler olguların 1/5'inde görülen uygulama yerinde hassasiyet artışı, olguların yaklaşık 1/10'unda görülen geçici tat kaybı olmuştur (13,64, Tablo).

3.4.5. Anakinra

Romatoid artritis, kriopirin ilişkili periyodik sendrom ve interlökin-1 reseptör agonist yetersizliğinin sağaltımında kullanılır. IL-1 oküler yüzey yangısal şelalelin önemli bir mediatörü olması dolaysıyla KGS'ye ait bu yangısal döngüyü kontrol altına almak için kullanılır (13). KGS olguları üzerinde yapılan bir randomize, kontrollü bir klinik çalışmada ajanının %2,5 konsantrasyonunun 12 haftalık bir topikal sağaltım sonucunda ilacın güvenilir olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ajanının oküler semptomları önemli oranda düşürdüğü, korneal boyama skorlamasına göre korneal epitelyopatiyi önemli oranda onardığı, BUT'ta ve meibomian bez salgısının kalitesinde önemli bir düzelme sağladığı tespit edilmiştir (13,65).

3.4.6. Laktoferrin

Göz yaşında bulunan aniinflamtuar, antimikrobial, antianjiojenik ve immunomodülatör özelliğe sahip bir glikoproteindir. Antiinflamatuar etkiyi reseptör aracılı uyarı yolağıyla TNF-α ve IL-1 gibi proinflamatör mediatörleri inhibe ederek sağladığı düşünmektedir. Laktoferrin miktarının KGS olguların göz yaşında düşük olduğu saptanmıştır (13). Bu proteinin takviye olarak verildiği sağlıklı bireylerin TBUT, STT değerleri ile OSDI skorunda önemli bir yükselme saptanmıştır (13,66). Yine Sjögren sendromlu olgularda laktoferrin desteği verilen ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada laktoferrin desteği verilen grupta korneal duyarlılık, TBUT, lipid tabakası kalınlığı, vital boyama skoru ve

goblet hücre yoğunluğu açısından önemli iyileşmeler belirlenmiştir (13,67). Laktoferrinin oküler parametreler üzere olan olumlu etkisinin daha iyi anlaşılması için daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği vurgulanmıştır (13).

3.5. Epitel Tabakayı Koruyucu Ajanlar

KGS sürecinde gerek artan firiksiyon ve gerekse yangısal kısır döngünün neden olduğu tahribat nedeniyle en fazla hasar gören yapı oküler yüzey epitelidir. Bu tabakanın direncini arttıran ajanların KGS'nin oküler yüzeyde yaptığı tahribatı önleyeceği veya minimize edeceği öngörülür. Bu görüşten hareketle daha çok normal doku tarafından salgılanan, göz yaşının içeriğinde yer alıp hücresel hasarı azaltan ajanlar üzerine odaklanılmıştır (15,68-70). Bu ajanların başında trehaloz gelmektedir. Trehaloz birçok organizmada doğal olarak sentezlenen (71), yüksek oranda bulunan, dehidrasyon durumunda hemen hemen hiç bozulmadan kalabilen ve parçalanmayan bir disakakarittir (15,69). Hücreyi, hücre içindeki suyun yerini alarak ve hücre mebranını stabilize ederek koruduğu belirtilmiştir (69). Trehaloz'un yangısal süreci; korneal homeostazisi sürdürmede ve apoptosis takviyeli yangının neden olduğu hücresel ölümleri baskılamada rol alan transkripsiyon faktör E-boxB/otofaji hücresel degradasyon yolağını akitive ederek baskıladığı sanılmaktadır (15). Canlı hücrelerinin dehidrasyon ortamındaki direncini artırır (15,69). Ajanın bu özelliklerinden dolayı KGS'nin neden olduğu metabolik disfonksiyonu önlediği ve yangısal süreci kontrol altına aldığı görülmüştür (15).

3.6. Antibiyotikler

Antibiyotik modern tıbbın en önemli gelişmelerinden birisidir. Oluşturduğu kalıntı, direnç gelişimi, çevresel kontaminasyon nedeniyle kullanımı sınırlanmaya çalışılmaktadır. KGS'nin klinik sağaltımında özellikle meibomian bez disfonksiyonu ve blefartis kaynaklı orta ve şiddetli KGS olgularında tercih edildiği görülmektedir. Antibiyotikler meibomian bez disfonksiyonu ve blefaritise dayalı KGS olgularında meibom kıvamındaki bozulmayı, bakteriyel enfeksiyonu, toksin üretimini, yangı ve göz yaşı stabilite bozukluğu ile yangısal kısır döngüyü kırmak amacıyla kullanılır (11). Bir çalışmada antibiyotiklerin gerek lokal ve gerek topikal uygulamaların kısa vadede etkili sonuç verdiği (72) ancak bu sonucu kontrollü klinik çalışmaların desteklenmediği (11,73) görülmektedir. Özellikle oral kullanılan bu antibiyotiklerin karın ağrısı, bulantı, kusma ve iştah kaybı gibi yan etkiler yanında tetrasiklinlerin hipertansiyon, böbrek ve karaciğer hasarı, mokrolidlerin ise işitme ve tat kaybı, kardiak aritmi gibi yaşamı tehdit eden önemli yan etkiler oluşturdukları belirlenmiştir. Bu nedenle antibiyotik uygulamasının

sağladığı kazancın, kullanımının yol açacağı bireysel ve toplumsal sorunlar tartıldıktan sonra kararlaştırılması gerektiği bildirilmiştir (11).

3.6.1. Tetrasiklinler

Göz ve göz kapağı enfeksiyonlarda antimikrobiyal amaçla yılardır kullanılan bu ilaç grubu (9,11,13) KGS'nin sağaltımında da kullanılmaktadır (13). Bu grupta yer alan doksisiklin ve minosiklin gibi ajanların sonradan antininflamatuar ve antimetaloproteaz özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir (9,11,13). Doksisiklin'in antiinflamatuar etkiyi TNF ve IL-1 gibi proinflamatuar ajanların üretimini düşürerek sağladığı belirlenmiştir (13). Tetrasiklin grubu ilaçlarının özellikle meibomian bez dizfonksiyon kaynaklı orta ve şiddetli KGS'nin sağaltımında kullanılmasının uluslararası direktiflerce önerildiği görülmektedir (11). Doksisiklin'in tetrasiklin grubu anitbiyotikler içinde en uzun etkili ajan olması, düşük yan etki profili ve yüksek doku konstantrasyonuna ulaşabilmesi nedeniyle meibomian bez disfonksiyonu, blefaritis ve bununla ilişkili KGS'de sık kullanılan bir antibiyotiktir (11,74). Meibomian bez disfonksiyonuna bağlı KGS'li 150 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada doksisiklinin sistemik uygulanan yüksek ve düşük konsantrasyonlarının etkileri araştırılmış olup hastalarının BUT ve STT değerlerinde kontrol grubuna göre önemli oranda olumlu fark olduğu belirlenmiş, günde iki kez 20 mg/kg uygulanan düşük dozun meibomian bez disfonksiyonuna bağlı kuru göz sendromu olan bireylerde kullanılabileceği belirtilmiştir (13,75). Ancak bu avantajın gelişen bakteriyel direnç nedeniyle azaldığı görülmektedir (11,74).

3.6.2. Azitromisin

Makrolit grubunda bulunan etkili bir antibiyotik olan azitromisinin antimikrobial etkisi dışında güçlü bir antiiflamatuar etkisi de olduğu tespit edilmiştir (11,12,76). Azitromisinin antiinflamatuar etkisini eikosanoidlerin COX indirgeme mekanizmasını inhibe ederek sağladığı sanılmaktadır. Hücrelerdeki makrolid birikimi ile proinflamatuar moleküllerden IL-6 ve PGE_2'nin inhibisyonu arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir (13). Ajanın %1'lik konsantrasyonunun blefaritisi ve oküler yüzey enfeksiyonlarını azalttığı (77), meibomian bez disfonksiyonunu başarılı bir şekilde sağalttığı (11,78), göz kapaklarında oluşan bakteri kolonizasyonu düşürdüğü ve meibomian bez salgısını, lipid üretimi ve farklılaşmasını normale döndürdüğü (12,77,78), KGS semptomlarını antiinflamatuar etki ve meibomian bez salgısı üzerine olan düzenleyici etkisi nedeniyle düşürdüğü (13) tespit edilmiştir. Posterior blefaritisle ilişkili meibomit disfonsiyonlu bireylerin azitromisin içeren göz damlası ile sıcak kompres uygulamalarının 2 haftalık etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada azitromisin kullanan grupta BUT'da, meibum skorunda ve göz yaşı ozmolarite testlerinde sıcak kompres uygulayan gruba göre belirgin

bir düzelme olduğu tespit edilmiştir (13,79). KGS sağaltımında doksisiklinden daha etkili bulunmuştur (11).

3.7. Otolog Gözyaşı Replesanları

Bu amaçla kan serumu, otolog trombosit listat, trombositten zengin plazma, göbek kordonu kan serumu, amnion sıvısı gibi vücut ekstraktları kullanılır (80). Hastanın kendi kanından hazırlanan otolog serumun %20-100 arasında değişen oranları göz daması olarak kullanılmaktadır. Kan serumu zengin bir protein, epitelyal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, IL-1Ra, çözülebilen TNF-reseptörleri ve MMP inhibitörü kaynağıdır. Otolog serum epitelyal büyüme fakörleri ve antiiflamatuar maddeler açısından zengin bir biyolojik sıvıdır, daha çok şiddetli KGS olgularında tercih edilir (12). Serumdaki antiiflamatuar mediatörlerin KGS sırasında oluşan yangısal şelalenin kırılmasını sağlayarak goblet hücrelerden salınan musin ekspresyonunu artırdığı düşünülmektedir. Epitelyal büyüme faktörü hasar gören oküler yüzeyinin onarımına olumlu katkı sağlar. Serumun yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri birçok çalışma tarafından teyit edilmiştir. Klinik vakalarda otolog serumun KGS semptomlarını hafiflettiği ve hasta memnuniyet skorunu olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir (13,81,82). Şiddetli KGS olguları üzerinde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda otolog serum içeren göz damlaları prezervatif içermeyen suni göz yaşı preparatları ile karşılaştırıldığında otolog serumun göz yaşı filim stabilitesinde ve sübjektif şikayetlerde önemli ilerleme sağladığı, ancak oküler yüzey boyama alanlarında dikkate değer bir değişiklik sağlamadığı tespit edilmiştir (12,83).

Göbek kordonu kan serumu ile yapılan 6 aylık bir sağaltım sonucunda KGS semptom skoru, kornea duyarlılığı, TBUT ve boyama skorunda düzelme tespit edilmiştir. Plasentanın en iç zarı olan amnion zarın, bazal membran üzerine sıralanmış epitel hücreler ile zengin bir stromadan oluşur. İçerdiği büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve proteninlerin reepitelizasyonu teşvik ettiği, neovaskülarizasyon ve yangıyı ise azalttığı belirlenmiştir (13). Orta ve şiddetli KGS olgularının sağaltımında olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Amnion sıvısından elde edilen göz damlası ile yapılan KGS sağaltımında olumlu sonuçlar alınmıştır (84). İnsan plasentasının amnion zarından mezenşim hücre kaynaklı ekzozomlar içeren ticarı bir oftalmik preparat olan Regener-Eyes® geliştirilmiştir. Zengin immünoregülatör maddelerin KGS'ye ait oküler yüzeydeki yangısal olayları düzelttiği tespit edilmiştir. Ekzozomlar immunoregulatör, angio-modulatör ve trofik faktörlerin oküler yüzeye penatrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca içerdiği IL-1Ra, TNF-α reseptörleri, büyüme faktörleri, yağ asidi bağlayıcı proteinler ile trombosit faktör 4 gibi ajanlar oküler yangıyı ve göz sağlığını

düzeltmeye katkı sağlamaktadır (13). Regener-Eyes ile yapılan KGS sağaltımında 12 aylık takip sürecinde VAS ve SPEED skorlarında düşme sağlanırken ilaçla ilgili herhangi bir yan etki kaydedilmemiştir (85).

3.8. Doğal Gıda Takviye Edici Ajanlar

Bu ajanların başında omega 3 ve omega 6 gelir. Omega 3 alfa-linoleik asit, eikosapentaenoik asit ve dokosoheksaenoik asidi, omega 6 ise linoleik asit, gamma-linolenik asit ve araşidonik asit gibi esansiyel yağ asitlerini içerir. Esansiyel yağ asitleri vücut tarafından sentezlenmediğinden sağlıklı bir yaşam için dışarıdan alınması zorunludur. Proinflamatuar stokinlerden TNF-α, IL-1a ve IL-1b'nin gen ekspresyonunu baskılayarak antiiflamatuar etki gösterdiği anlaşılmıştır (7,12,13,86). Başka bir çalışmada sadece omega 3'ün antiiflamatuar etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (13,87). Omega 3 ve 6'nın etkilerinin karşılaştırıldığı 12 hafta süren bir başka kontrollü çalışmada omega 3'ün göz yaşı ozmolaritesi, TBUT, MMP-9 ve OSDI semptom skorunda omega 6'ya göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağladığı tespit edilmiştir (88). Omega 3'ün üstün gıda takviye edici özelliği birkaç farklı klinik çalışma tarafından da teyit edilmiştir (13,50,86,89). Birçok deneysel, derleme ve klinik çalışma sonucunu karşılaştıran bir meta analiz, diyetle alınan omega-3 (86,90) ve 6 (39,86)'nın oküler yüzey yangısını proinflamatuar mediatörlerin sentezini bloke eden prostoglandin E3'ün sentezini sağlayarak ve henüz netliğe kavuşmamış diğer mekanizmalarla azaltarak KGS'nin semptomları hafiflettiği, kornea ve konjunktivadaki boyama alanlarını küçülttüğüni belirlemiştir. Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri oküler yüzey homeostazisi için elzem olan yağ asitleridir (7,12). Esansiyel yağ asitlerinin KGS'nin sağaltımındaki rolünün tam olarak anlaşılması için daha çok çalışmanın yapılması gerektiği, en önemli yan etkilerinin gastrointestinal sistem üzerine olduğu vurgulanmıştır (13). Bu bileşiklerden oluşan ve klinik olarak gözde topikal olarak kullanılan bir damlanın geliştirildiği bildirilmiştir (7,12,86).

KGS nihai olarak oküler sinir hasarına neden olan patolojik bir bozukluktur. Sinir hasarını özel olarak hedeflemiş bir sağaltım henüz mevcut değildir (15). Ancak insanlarda KGS'ye bağlı gelişen oküler yüzey duyu kaybının sağaltımında pigment epithelium-derived factor (PEDF), docosahexaenoic acid (DHA) (91), resolvin D1 (92), vitamin B12 (93) ve D (94) ile amino asit (95) gibi ajanlar önerilmiştir. Bu ajanlardan omega yağ asitlerinin tek başına veya nörotrofik keratitis sağaltımı için geliştirilmiş insan rekombinant sinir büyüme faktörü ile birlikte kullanıldığı vakalarda sinirlerin koruduğu ve rejenerasyonda başarılı sonuçların sağlandığı belirlenmiştir (95).

Deneysel hayvan model çalışmalarında B12 vitamininin kornea epitel iyileşmesine ve sinir rejenerasyonuna olumlu katkı sağladığı

belirlenmiştir. Epitelyal iyileşmede B12 içeren hyaloronik asit göz yaşı damalarının daha çok tercih edildiği görülmektedir (15,93).

Oral olarak kullanılan A ve D vitaminleri ile topikal kullanılan A vitamininin KGS'nin belirti ve semptomlarında iyileşme sağladığı görülmüştür (15,94).

KGS kaynaklı sinirsel hasarların sağaltımında amino asitle zenginleştirilmiş göz yaşı terkiplerinden olumlu yanıtlar sağlanmıştır (15,95).

Çay ağacı yağının antiinlamatuar, antifungal, antimikrobial ve antiparaziter özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. Bazı ekstraktlarının demodeks parazitinin neden olduğu inatçı anterior blefaritisin yol açtığı meibomian bez disfonksiyonu kaynaklı KGS sağaltımında etkili olduğu bildirilmiştir. Göz yaşı içindeki IL-1 ve IL-17 gibi proinflamatuar stokinlerin konsantrasyonunu düşürdüğü tespit edilmiştir. Ajanın yüksek konsantrasyonlarında göz için toksisite oluşabildiği, batma hissi, hassasiyet ve kontakt dermatite neden olduğu ancak ticari olarak hazırlanan %25 gibi düşük konstrasyonunda bu yan etkilerin oluşmadığı bildirilmiştir (13,96,97).

Elma, kırmızı meyveler, soğan, çay ve birçok bitki çekirdeğinden yaygın olarak bulunan quarsetin ile yine başta üzüm ve fındık olmak üzere birçok gıdada bolca bulunan resveratrol (RES) gibi flavonoidler günümüzde antiinflamatuar ve antioksidant etkileri nedeniyle yangısal kaynaklı hastalıkların sağaltımında yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (37,98). Birçok çalışmada quersetinin antiinlamatauar etkiyi kinazı inhibe etmek ve stokin/kemokin üretimine müdahale etmek şeklinde gösterdiği tespit edilmiştir. Antikanser etkisi yanında hücre ve doku koruyucu özelliklere de sahip olduğu vurgulanmaktadır. RES'in kardioprotektif, nöroprotektif ve kimyasal koruyucu özelliği sahip olduğu, birçok mekanizmayı harekete geçirerek antiinflamatuvar etki sağladığı tespit edilmiştir (37).

*****Fiziksel manüplasyonlar**

Punktal tıkaç

Üretilen göz yaşının fazlası alt ve üst göz kapaklarında medial göz açısına yakın yer alan serbest kısımlarında bulunan küçük kanalcıklar vasıtasıyla nazolakrimal sisteme drene olur. Bu kanalların tıkanması durumunda fazla göz yaşı gözden dışarıya epifora şekilde akar. KGS'de göz yaşı miktarı fizyolojik sınırın çok altına düşmüştür, nazolakrimal sistem drenajı mevcut yoksunluğun daha da şiddetlenmesine neden olur. Panktumların kollojen veya slikon tıkaçlarla geçici olarak bloke edilmesinin özellikle şiddetli aköz göz yaşı yetmezliğinde göz yaşının göz içindeki döngüsünün uzun süre devam etmesini etkili bir şekilde sağladığı

görülmüştür (12,99,100). Uygulama sonucunda olguların yaklaşık %74'ünde sübjektif şikayetlerin ve kornea boyama alanlarının azaldığı kaydedilmiştir (12,99). Punktal tıkaç göz yaşı drenajını engellediğinden göz yaşında biriken epitel doku kalıntıları, yangı hücre yıkıntıları, metabolik ürinler ve toksik atıklar gözdeki mevcut yangıyı şiddetlendirebileceği için tıkaçla birlikte antiinflamatuvar ilaç verilmesi salık verilmektedir (12,101). Bazen tıkacının düşmesi veya lakrimal kanala kaçması da söz konusu olabilir. Nazolakrimal kanala kaçan tıkaçlar yangıya, pyojenik granüloma, konjunktival erozyona ve epiforaya neden olur (12,102).

KGS ile ilgili ciddi oküler yüzey sorun yaşayan hastalar için lens bandajı ve sklera lensi geliştirilmiştir (19, 103). İnatçı kornea ülserleri ve korneal perforasyon durumlarında tarsorafi, amniotik memban transplantasyonu ve keratoplastiye de başvurulmaktadır. Lakrimal bez atrofisi gelişmesi durumunda bazen tükürük kanalı transpozisyonunun uygulandığı ancak bunun gözde aşırı lakrimasyona ve korneada zamanla ödeme neden olduğu bildirilmiştir (12).

3.9. Sondalama

İnatçı obstruktif tip meibomian disfonksiyonlu KGS olgularında son zamanlarda sağaltım amaçlı antibiyotik uygulaması eşliğinde bez kanalının sondalanmasının kullanılmaya başladığı görülmektedir (11, 104).

3.10. Göz Kapağı Hijyeni

Göz yaşının lipid tabakası göz kapaklarında yer alan meibomian bezler tarafından salgılanır. Bez salgı miktarında göz kapağı hijyeni ve göz kapağı üzerine etkiyen ortam ısının etkisi büyüktür. Meibomian bez disfonksiyonun temel sağaltım esaslarından birisi kapak hijyeninin sürekliliğini sağlamaktır. Meibomian bezin salgıladığı lipidin erime noktası 28-32^{0}C arasında değişir. Meibomian bez disfonksiyonu olan bireylerde erime noktası 35^{0}C'ye kadar yükselmektedir (12). Salgılanan lipid oranı ile sıcaklık arasında bir korelasyon bulunur, ısı arttıkça lipid salgı miktarı da artar. Lipid salgısını artırmada göz kapağı ısının yükselten uygulamalar başta gelmektedir. Bu uygulamalar; sıcak kompres, göz kapaklarına ısıtıcı maske uygulamak, ısıtıcı gözlük takmak, göz kapaklarına masaj yapmak, göz kapaklarının ısısını termodinamik esasla çalışan cihazlarla artırmaktır. Göz kapağı hijyeni ve ısıtmasının hastaların göz kapağı morfolojisinde düzelme sağladığı, bloke olmuş meibomian bez kanallarını açtığı, göz yaşı lipid tabakasının kalınlığını artırdığı ve göz yaşı satabilitesinde ilerleme sağladığı belirlenmiştir (12, 105). Göz kapaklarının geleneksel yöntemlerle günde iki kez hijyeninin sağlandığı olgular ile cihazla ısıtıldığı olgular arasında yapılan karşılaştırmalı bir

çalışmada bir ay takip sonrası geleneksel yönteme göre cihazla sağaltılanların semptomlarında belirgin olarak daha fazla iyileşme görülürken meibomian bez salgı miktara açısında iki yöntem arasında önemli bir fark saptanmamıştır (12,106). Göz kapağı hijyenin kapaklardaki yerleşik florayı arzu edilen seviyede tutarak belefaritisi ve böylece meibomina bez disfonksiyonunu önlemede önemli katkı sağladığı bildirilmiştir. Bazı yüz hijyen ürünlerinin yüz ve göz kapaklarındaki yerleşik mikroflorayı arzu edilen sayıda tutmak için bitkisel antimikrobiyal ektraktlarla zenginleştirildiği görülmektedir (96).

3.11. Yoğun Darbeli Işık Uygulaması

Pigment ve vasküler kaynaklı deri hastalıkları ile rosaseanın sağaltımında uzun yıllardır 500-1200 nm dalga boyu arasında değişen yoğunlaştırılmış darbeli ışık kaynağı kullanılmaktadır (13). Belirtilen deri hastalıklarına sahip bireylerde KGS'nin belirti ve bulgularında ışık sağaltımı sırasında düzelme sağlandığı görülmüştür (107). Etkisini; oküler yüzey yangısına katkı sağlayan perioküler telanjiektatik vaskülarizasyon sistemini yok ederek veya tromboz oluşturarak, yangısal mediatörleri elimine ederek, meibomları ısıtarak, meibomian bez salgı kalitesini artırarak, göz kapaklarındaki patojen ve serbest oksijen radikallerinin miktarını azaltarak gösterdiği sanılmaktadır (13). Yoğun ışık darbeli KGS sağaltımı sonrası deneklerin kliniklerinde ve stokin düzeylerinde düzelme görülmüştür. Yoğun ışık darbesi ile sağaltım yapılan KGS ve blefaritisli olguları değerlendiren retrospektif bir çalışmada olgularının tamamında klinik semptomlarda düzelme sağlanırken görme netliği üzerine herhangi bir olumsuz etki oluşturmadığı tespit edilmiştir (13, 108, 109).

SONUÇ

KGS'de sağaltım seçenekleri sürekli gelişmektedir. Sağaltımda belirti ve bulguların giderilmesi, hasta konforunun yeniden tesis edilmesi, bozulan oküler yüzey homeostasinin düzeltilmesi ve başta kornea olmak üzere gözdeki hasarının en aza indirilmesi amaçlanmalıdır. Her olguya özel faktörlerin esas alındığı bir yaklaşım önemlidir ancak KGS multifaktöryel bir bozukluk olduğundan etiyolojiye spesifik bir sağaltım seçeneğini sunmak kolay değildir. Hastalığın altında yatan asıl sebep belirlenmeli, hastalığın devamından sorumlu olan kısır döngü kırılmalı ve hastaya spesifik gerektiğinde değiştirilebilen bir sağaltım uygulanmalıdır.

Tablo. KGS'de Kullanılan Önemli Ajanlarının Özelliklerinin Grup Bazlı Değerlendirmesi

Ajan	**Özellikleri**	**Kaynak**
Temel göz yaşı preparatları		
Göz yaşı replezanları	Göz yaşı temizleme zamanını kısaltır, proinflamatuvar faktörleri azaltır, ozmolariteyi düzenler, otofajiyi iyileştirir (15).	
Yangı gidericiler		
Kortikosterioidler	Pro-inflamatör uyarıları inhibe eder, hızlı ve güçlü etkilidir. Uzun süre kullanılmazlar. Kararakt ve glakoma neden olurlar (3,13,15)	
NSAİİ	Araşidonik asit yolağının yıkımına aracılık eder. KGS'de etkilidir fakat kornea hassasiyetinde azalmaya, kornea epitelinde erimeye, ülser ve perforsayona yol açtığından fazla önerilmez (3,15,110).	
Antiinflamatör özellikte antibiyotikler		
Doksisiklin	Antimikrobial, anti inflamatuvar (Lökositozu bloke eder)'dır, MMP-9 salınımını ve immun aktiviteyi düşürür. Epitel dökülmeyi azaltır, rejenerasyonu teşvik eder, Goblet hücre sayısını artırır, meibomian bez disfonksiyonu ve blefaritisi iyileştirir. KGS'nin belirti ve bulguları ile TBUT'ta düzelme sağlar (11,13,27,44)	
Azitromisin	Antimikrobial, antiinflamatuvardır, MMP-9 salınımını düşürür, nötrofil kaynaklı yangıyı önler, meibumlardaki keratonoid seviyesinin normale dönmesini sağlar. Göz yaşının yeniden fonksiyonel hale gelmesine katkı sağlar, meibomian bez disfonksiyonu ve blefaritisi, TBUT, STT, konjunktival hiperemi düzeltir, meibomian bez tıkanıklığını çözer. Bulanık görme, batma hissi, yanma, kızarıklık, alerjik konjunktivitis yapar (11,13,27,44,77,78,79,111,113,114)	
Eritromisin	Nötrofil kaynaklı yangıyı önler (13)	
Minosiklin	Lökositozu önler, antiinflamatuvar etkilidir. STT, OSS, TBUT, meibum skoru, konjunktival hiperemide düzelme sağlar (9,13,50,115).	
Protein ve peptit bazlı ajanlar		
CsA	Calcineurin inhibitörüdür, T lenfosit, makrofaj sevkini durdurur, MMP-1, İL-6 İL β, TNF salınımını düşürür. Goblet hücreleri ve göz yaşı musin salgısında artış sağlar. Tam sağaltım etkisi	

	geç görülür. Gözde kaşıntı ve yanma hissi yapar (15,13,19,116,117,118).
Lifitegrast	ICAM-1 ve LFA-1 reseptörlerini bloke ederek T-lenfosit sevkini durdurur. Kalsinörin inhibitörü, integrin antagonistidir. Goblet hücreleri ve göz yaşı musin salgısında artış sağlar. Kaşıntı, ve yanma hissi yapar (13,15,37,118).
Tacrolimus	T lenfosit sevkini durdurur, LFA-1/ICAM-1 etkileşimini önler, integrin antagonistidir. Yüksek etkilidir, göz yaşı stabilitesi sağlar, oküler yüzey epitelini korur. Tam sağaltım etkisi geç başlar (13,15,61,116).
Lactoferrin	Yangı moleküllerini tecrit eder (13)
Otolog doku ve sıvılar	
Serum, trobosit listat, trobositten zengin plazma, amnion zarı	IL-1Ra gibi bazı yangı önleyicileri, TNF-reseptörlerini, MMP inhibitörlerini içerir. Göz yaşı stabilitesi, floresein ve rozbengal boyama ile KGS'nin sübjektif belirtilerinde iyileşme sağlar (12,13,15).
Doğal gıda takviye ajanları	
Esansiyel yağ asitleri (Omega 3)	Proinflamatuar stokin seviyesini düşürür, antiinflamatuar prostoglandini arttırır, COX inhibitörüdür. Yangının erken rezolusyonu sağlar, nöroprotektif etkiye sahiptir (13,15).
Quercetin	Birçok kinaz, sitokin ve kemokin sentezini inhibe eder. Epitel Koruyucudur (37).
Resveratrol	T lenfosit ve diğer yangı hücre migrasyonuna müdahale eder. Antioksidant ve epitel koruyucudur.
Çay ağacı yağı	TNF-α, IL-1β ve IL-10 gibi yangısal mediatörlerin lipopolisakkarit takviyeli üretimini baskılar (13).
Diğer	
Androjenler	TGF-β'nin sentezini arttırır, IL-1β ve TNF-α sentezini düşürür (13).
Nöroprotektif ajanlar	Korneal sinir rejenerasyonu sağlar, göz yaşı salgısı ve epitel hücre döngüsünü arttırır (15).

Şekil. KGS'nin Sağaltımında İzlenecek Yolunun Şematik Olarak Değerlendirilmesi.

MBD: Meibomian Bez Disfonksiyonu.

KAYNAKÇA

1. Nagai, N., & Otake, H. (2022). Novel drug delivery systems for the management of dry eye. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 191: 1-16, 114582.
2. Srinivasan, S., & Manoj, V. (2021). A decade of effective dry eye disease management with Systane Ultra (polyethylene glycol/propylene glycol with hydroxypropyl guar) lubricant eye drops. *Clinical Ophthalmology*, 15, 2421-2435.
3. Cutolo, C. A., Barabino, S., Bonzano, C., & Traverso, C. E. (2019). The use of topical corticosteroids for treatment of dry eye syndrome. *Ocular immunology and inflammation*, *27*(2), 266-275.
4. de Oliveira, R. C., & Wilson, S. E. (2019). Practical guidance for the use of cyclosporine ophthalmic solutions in the management of dry eye disease. *Clinical Ophthalmology*, 13, 1115-1122.
5. Eroglu, Y. I. A comparative review of Haute Autorité de Santé and National Institute for Health and Care Excellence health technology assessments of Ikervis® to treat severe keratitis in adult patients with dry eye disease which has not improved despite treatment with tear substitutes. Journal of Market Access & Health Policy, 2017; 5(1),1-12, 1336043.
6. Williams, D. L., & Mann, B. K. (2013). A crosslinked HA-based hydrogel ameliorates dry eye symptoms in dogs. *International journal of biomaterials*, *2013*, 1-8, http://dx.doi.org/10.1155/2013/460437.
7. Barabino, S., Chen, Y., Chauhan, S., & Dana, R. (2012). Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Progress in retinal and eye research*, *31*(3), 271-285.

8. Kulualp, K.; Kılıç, S. (2012). Kuru göz sendromu. *FÜ Sağ. Bil. Vet. Derg*, 26(2): 115-124
9. Lee, H., Min, K., Kim, E. K., & Kim, T. I. (2012). Minocycline controls clinical outcomes and inflammatory cytokines in moderate and severe meibomian gland dysfunction. *American journal of ophthalmology*, *154*(6), 949-957.
10. Cabuk, K. S., Cakir, I., Kirgiz, A., Atalay, K., & Taskapili, M. (2016). Dry eye disease in patients with metabolic syndrome. *Saudi medical journal*, *37*(12), 1334.
11. Vernhardsdottir, R. R., Magno, M. S., Hynnekleiv, L., Lagali, N., Dartt, D. A., Vehof, J., Jackson C, & Utheim, T. P. (2022). Antibiotic treatment for dry eye disease related to meibomian gland dysfunction and blepharitis–A review. *The ocular surface*.
12. Messmer, E. M. (2015). The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Deutsches Ärzteblatt International*, *112*(5), 71–81. doi:10.3238/ arztebl.2015.0071 8.
13. Nguyen, A., Kolluru, A., & Beglarian, T. (2023). Dry eye disease: A review of anti-inflammatory therapies. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, *13*(1), 3-12.
14. Baudouin, C., Aragona, P., Messmer, E. M., Tomlinson, A., Calonge, M., Boboridis, K. G., Akova, Y.A., Geerling, G., Labetoulle, M., & Rolando, M. (2013). Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *The ocular surface*, *11*(4), 246-258.
15. Aragona, P., Giannaccare, G., Mencucci, R., Rubino, P., Cantera, E., & Rolando, M. (2021). Modern approach to the treatment of dry eye, a complex multifactorial disease: a PICASSO board review. *British Journal of Ophthalmology*, *105*(4), 446-453.
16. Lima-Fontes, M., Barata, P., Falcão, M., & Carneiro, Â. (2020). Ocular findings in metabolic syndrome: a review. *Porto biomedical journal*, *5*(6), 1-8.
17. Yamaguchi, T. (2018). Inflammatory response in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 59: 192-9.
18. Wei, Y., Asbell, P. (2014). The core mechanism of dry eye disease (DED) is inflammation. *Eye Contact Lens*, 40(4): 248–256.
19. Marshall, L. L., & Roach, J. M. (2016). Treatment of dry eye disease. *The Consultant Pharmacist*, *31*(2), 96-106.
20. Höh, H., Schirra, F., Kienecker, C., & Ruprecht, K. W. (1995). Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, *92*(6), 802-808.
21. Pucker, A. D., Ng, S. M., & Nichols, J. J. (2016). Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2). The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
22. Walsh, K., & Jones, L. (2019). The use of preservatives in dry eye drops. *Clinical Ophthalmology*, 1409-1425. doi:10.2147/OPTH.S211611.
23. Ammar, D. A., Noecker, R. J., & Kahook, M. Y. (2010). Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Advances in therapy*, *27(11)*, 837-845. doi:10.1007/s12325-010-0070-1.
24. Ribeiro, M. V. M. R., Barbosa, F. T., Ribeiro, L. E. F., Sousa-Rodrigues, C. F. D., & Ribeiro, E. A. N. (2019). Effectiveness of using preservative-free artificial tears versus preserved lubricants for the treatment of dry eyes: a systematic

review. *Arquivos brasileiros de Oftalmologia*, *82(5)*, 436-445. doi:10.5935/0004-2749.20190097.
25. Arif, F. A. C., Hilmi, M. R., Kamal, K. M., & Ithnin, M. H. (2020). Evaluation of 18 artificial tears based on viscosity and pH. *Malaysian Journal of Ophthalmology*, *2*(2), 96-111. doi:10.35119/myjo.v2i2.109.
26. Nassiri N, Rodriguez Torres Y, Meyer Z, Beyer MA, Vellaichamy G, Dhaliwal AS. Current and emerging therapy of dry eye disease. Part A: pharmacological modalities. Exp Rev Ophthalmol, 2017; 12 (4): 269–297. doi:10.1080/17469899.2017.1327350.
27. Aragona, P., Simmons, P. A., Wang, H., & Wang, T. (2019). Physicochemical properties of hyaluronic acid–based lubricant eye drops. *Translational Vision Science & Technology*, *8*(6), 1-11.
28. Lee, S. Y., & Tong, L. (2012). Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review. *Optometry and Vision Science*, *89*(11), 1654-1661.
29. Benelli, U. (2011). Systane® lubricant eye drops in the management of ocular dryness. *Clinical Ophthalmology*, 5, 783-790. doi:10.2147/OPTH. S13773.
30. Moon, S. W., Hwang, J. H., Chung, S. H., & Nam, K. H. (2010). The impact of artificial tears containing hydroxypropyl guar on mucous layer. *Cornea*, *29*(12), 1430-1435. doi:10.1097/ICO.0b013e3181ca636b.
31. Ng, A., Keech, A., & Jones, L. (2018). Tear osmolarity changes after use of hydroxypropyl-guar-based lubricating eye drops. *Clinical Ophthalmology*, 12, 695-700. doi:10.2147/OPTH.S150587.
32. Ling, J., Chan, B. C. L., Tsang, M. S. M., Gao, X., Leung, P. C., Lam, C. W. K., Hu, J.M., & Wong, C. K. (2022). Current Advances in mechanisms and treatment of Dry eye Disease: toward Anti-inflammatory and immunomodulatory therapy and traditional Chinese medicine. *Frontiers in Medicine*, *8*,1-14, 815075.
33. Agarwal, P., Scherer, D., Günther, B., & Rupenthal, I. D. (2018). Semifluorinated alkane based systems for enhanced corneal penetration of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, *538*(1-2), 119-129.
34. Goyal, S., & Hamrah, P. (2016). Understanding neuropathic corneal pain—gaps and current therapeutic approaches. In *Seminars in ophthalmology*, 31(1-2), 59-70.
35. Stern, M. E., Schaumburg, C. S., & Pflugfelder, S. C. (2013). Dry eye as a mucosal autoimmune disease. *International reviews of immunology*, *32*(1), 19-41.
36. Stevenson, W., Chauhan, S. K., & Dana, R. (2012). Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Archives of ophthalmology*, *130*(1), 90-100.
37. Abengózar-Vela, A., Schaumburg, C. S., Stern, M. E., Calonge, M., Enríquez-de-Salamanca, A., & González-García, M. J. (2019). Topical quercetin and resveratrol protect the ocular surface in experimental dry eye disease. *Ocular Immunology and Inflammation*, *27*(6), 1023-1032.
38. Beckman, K., Katz, J., Majmudar, P., & Rostov, A. (2020). Loteprednol etabonate for the treatment of dry eye disease. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, *36*(7), 497-511. doi: 10.1089/jop.2020.0014
39. Sheppard, J. D., Comstock, T. L., & Cavet, M. E. (2016). Impact of the topical ophthalmic corticosteroid loteprednol etabonate on intraocular pressure. *Advances in therapy*, *33*, 532-552.
40. Korenfeld, M., Nichols, K. K., Goldberg, D., Evans, D., Sall, K., Foulks, G., Coultas, S., & Brazzell, K. (2021). Safety of KPI-121 ophthalmic suspension 0.25% in patients with dry eye disease: a pooled analysis of 4 multicenter,

randomized, vehicle-controlled studies. *Cornea*, *40*(5), 564-570. doi: 10.1097/ICO.00000000000.

41. Susarla, R., Liu, L., Walker, E. A., Bujalska, I. J., Alsalem, J., Williams, G. P., Sreekantam, S., Taylor, A.E., Tallouzi, M., Southworth, H.S., Murray, P.I., Wallace, G.R., & Rauz, S. (2014). Cortisol biosynthesis in the human ocular surface innate immune response. *PLoS One*, *9*(4), e94913.
42. Rolando, M., & Vagge, A. (2017). Safety and efficacy of cortisol phosphate in hyaluronic acid vehicle in the treatment of dry eye in Sjogren syndrome. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, *33*(5), 383-390.
43. Pflugfelder, S. C., Maskin, S. L., Anderson, B., Chodosh, J., Holland, E. J., De Paiva, C. S., Bartels, S.P., Micuda, T., Proskin, H.M., & Vogel, R. (2004). A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *American journal of ophthalmology*, *138*(3), 444-457.
44. Shoari, A., Kanavi, M. R., & Rasaee, M. J. (2021). Inhibition of matrix metalloproteinase-9 for the treatment of dry eye syndrome; a review study. *Experimental Eye Research*, *205*, 1-9, 108523.
45. Singer, D. D., Kennedy, J., & Wittpenn, J. R. (2015). Topical NSAIDs effect on corneal sensitivity. *Cornea*, *34*(5), 541-543.
46. Hoffman, R. S., Braga-Mele, R., Donaldson, K., Emerick, G., Henderson, B., Kahook, M., Mamalis, N., Miller, K.M., Realini, T., Shorstein, N.H., Stiverson, R.K., & Wirostko, B. (2016). Cataract surgery and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, *42*(9), 1368-1379.
47. Carreño, E., Portero, A., Galarreta, D. J., & Herreras, J. M. (2012). Update on twice-daily bromfenac sodium sesquihydrate to treat postoperative ocular inflammation following cataract extraction. *Clinical ophthalmology*, 6, 637-644.
48. Sosne, G., Qiu, P., & Kurpakus-Wheater, M. (2007). Thymosin beta 4: A novel corneal wound healing and anti-inflammatory agent. *Clinical ophthalmology*, *1*(3), 201-207.
49. Krenzer, K. L., Reza Dana, M., Ullman, M. D., Cermak, J. M., Tolls, D. B., Evans, J. E., & Sullivan, D. A. (2000). Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *85*(12), 4874-4882.
50. Supalaset, S., Tananuvat, N., Pongsatha, S., Chaidaroon, W., & Ausayakhun, S. (2019). A randomized controlled double-masked study of transdermal androgen in dry eye patients associated with androgen deficiency. *American Journal of Ophthalmology*, *197*, 136-144.
51. Affinito, P., Sardo, A. D. S., Di Carlo, C., Sammartino, A., Tommaselli, G. A., Bifulco, G., Loffredo, A., Loffredo, M., & Nappi, C. (2003). Effects of hormone replacement therapy on ocular function in postmenopause. *Menopause*, *10*(5), 482-487.
52. Erdem, U., Ozdegirmenci, O., Sobaci, E., Sobaci, G., Göktolga, U., & Dagli, S. (2007). Dry eye in post-menopausal women using hormone replacement therapy. *Maturitas*, *56*(3), 257-262.

53. Kuscu, N. K., Toprak, A. B., Vatansever, S., Koyuncu, F. M., & Guler, C. (2003). Tear function changes of postmenopausal women in response to hormone replacement therapy. *Maturitas*, *44*(1), 63-68.
54. Kashani, S., & Mearza, A. A. (2008). Uses and safety profile of ciclosporin in ophthalmology. *Expert opinion on drug safety*, *7*(1), 79-89. doi:10.1517/14740338.7.1.79.
55. Moon, I., Kang, H. G., Yeo, A., Noh, H., Kim, H. C., Song, J. S., Ji, Y.W., & Lee, H. K. (2018). Comparison of ocular surface mucin expression after topical ophthalmic drug administration in dry eye-induced mouse model. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, *34*(9), 612-620.
56. Moore, C. P., McHugh, J. B., Thorne, J. G., & Phillips, T. E. (2001). Effect of cyclosporine on conjunctival mucin in a canine keratoconjunctivitis sicca model. *Investigative ophthalmology & visual science*, *42*(3), 653-659.
57. Baiza-Durán, L., Medrano-Palafox, J., Hernández-Quintela, E., & Lozano-Alcazar, J. (2010). A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *British journal of ophthalmology*, *94*(10), 1312-1315.
58. Demiryay, E., Yaylal, V., Cetin, E. N., & Yldrm, C. (2011). Effects of topical cyclosporine a plus artificial tears versus artificial tears treatment on conjunctival goblet cell density in dysfunctional tear syndrome. *Eye & contact lens*, *37*(5), 312-315.
59. Agarwal, P., & Rupenthal, I. D. (2016). Modern approaches to the ocular delivery of cyclosporine A. *Drug discovery today*, *21*(6), 977-988. doi:10.1016/j.drudis.2016.04.002.
60. Yu, Y., Chen, D., Li, Y., Yang, W., Tu, J., & Shen, Y. (2018). Improving the topical ocular pharmacokinetics of lyophilized cyclosporine A-loaded micelles: formulation, in vitro and in vivo studies. *Drug Delivery*, *25*(1), 888-899. doi: 10.1080/10717544.2018.1458923.
61. Moscovici, B. K., Holzchuh, R., Chiacchio, B. B., Santo, R. M., Shimazaki, J., & Hida, R. Y. (2012). Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. *Cornea*, *31*(8), 945-949.
62. Sanz-Marco, E., Udaondo, P., García-Delpech, S., Vazquez, A., & Diaz-Llopis, M. (2013). Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, *29*(8), 776-783.
63. Barot, R. K., Shitole, S. C., Bhagat, N., Patil, D., Sawant, P., & Patil, K. (2016). Therapeutic effect of 0.1% tacrolimus eye ointment in allergic ocular diseases. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, *10*(6), NC05- NC09. doi: 10.7860/JCDR/2016/17847.7978.
64. Holland, E. J., Jackson, M. A., Donnenfeld, E., Piccolo, R., Cohen, A., Barabino, S., Rolando, M., & Figueiredo, F. C. (2021). Efficacy of lifitegrast ophthalmic solution, 5.0%, in patients with moderate to severe dry eye disease: a post hoc analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA ophthalmology*, *139*(11), 1200-1208.
65. Amparo, F., Dastjerdi, M. H., Okanobo, A., Ferrari, G., Smaga, L., Hamrah, P., ... & Dana, R. (2013). Topical interleukin 1 receptor antagonist for treatment of dry eye disease: a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology*, *131*(6), 715-723.

66. Versura, P., Nanni, P., Bavelloni, A., Blalock, W. L., Piazzi, M., Roda, A., & Campos, E. C. (2010). Tear proteomics in evaporative dry eye disease. *Eye*, *24*(8), 1396-1402.
67. Dogru, M., Matsumoto, Y., Yamamoto, Y., Goto, E., Saiki, M., Shimazaki, J., Takebayashi, T., & Tsubota, K. (2007). Lactoferrin in Sjögren's syndrome. *Ophthalmology*, *114*(12), 2366-2367.
68. Cagini, C., Torroni, G., Fiore, T., Cerquaglia, A., Lupidi, M., Aragona, P., & Iaccheri, B. (2017). Tear film stability in Sjögren syndrome patients treated with hyaluronic acid versus crosslinked hyaluronic acid-based eye drops. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, *33*(7), 539-542.
69. Nakamura, T., Sekiyama, E., Takaoka, M., Bentley, A. J., Yokoi, N., Fullwood, N. J., & Kinoshita, S. (2008). The use of trehalose-treated freeze-dried amniotic membrane for ocular surface reconstruction. *Biomaterials*, *29*(27), 3729-3737.
70. Postorino, E. I., Rania, L., Aragona, E., Mannucci, C., Alibrandi, A., Calapai, G., ... & Aragona, P. (2018). Efficacy of eyedrops containing cross-linked hyaluronic acid and coenzyme Q10 in treating patients with mild to moderate dry eye. *European journal of ophthalmology*, *28*(1), 25-31.
71. Sarkar, S., Davies, J. E., Huang, Z., Tunnacliffe, A., & Rubinsztein, D. C. (2007). Trehalose, a novel mTOR-independent autophagy enhancer, accelerates the clearance of mutant huntingtin and α-synuclein. *Journal of Biological Chemistry*, *282*(8), 5641-5652.
72. Sabeti, S., Kheirkhah, A., Yin, J., & Dana, R. (2020). Management of meibomian gland dysfunction: a review. *Survey of ophthalmology*, *65*(2), 205-217.
73. Wladis, E. J., Bradley, E. A., Bilyk, J. R., Yen, M. T., & Mawn, L. A. (2016). Oral antibiotics for meibomian gland-related ocular surface disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, *123*(3), 492-496.
74. Bahrami, F., L Morris, D., & H Pourgholami, M. (2012). Tetracyclines: drugs with huge therapeutic potential. *Mini reviews in medicinal chemistry*, *12*(1), 44-52.
75. Yoo, S. E., Lee, D. C., & Chang, M. H. (2005). The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean Journal of Ophthalmology*, *19*(4), 258-263.
76. Sadrai, Z., Hajrasouliha, A. R., Chauhan, S., Saban, D. R., Dastjerdi, M. H., & Dana, R. (2011). Effect of topical azithromycin on corneal innate immune responses. *Investigative ophthalmology & visual science*, *52*(5), 2525-2531.
77. Haque, R. M., Torkildsen, G. L., Brubaker, K., Zink, R. C., Kowalski, R. P., Mah, F. S., & Pflugfelder, S. C. (2010). Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea*, *29*(8), 871-877.
78. Foulks, G. N., Borchman, D., Yappert, M., Kim, S. H., & McKay, J. W. (2010). Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations. *Cornea*, *29*(7), 781-788.
79. Arita, R., & Fukuoka, S. (2021). Efficacy of Azithromycin eyedrops for individuals with meibomian gland dysfunction–associated posterior blepharitis. *Eye & Contact Lens*, *47*(1), 54–59.
80. Jongkhajornpong, P., Anothaisintawee, T., Lekhanont, K., Numthavaj, P., McKay, G., Attia, J., & Thakkinstian, A. (2022). Short-term efficacy and safety of biological tear substitutes and topical secretagogues for dry eye disease: A systematic review and network meta-analysis. *Cornea*, *41*(9), 1137.

81. Kreimei, M., Sorkin, N., Boutin, T., Slomovic, A. R., Rootman, D. S., & Chan, C. C. (2019). Patient-reported outcomes of autologous serum tears for the treatment of dry eye disease in a large cohort. *The Ocular Surface*, *17*(4), 743-746.
82. Pan, Q., Angelina, A., Marrone, M., Stark, W. J., & Akpek, E. K. (2017). Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD009327.
83. Celebi, A. R. C., Ulusoy, C., & Mirza, G. E. (2014). The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, *252*, 619-626.
84. Sabater-Cruz, N., Figueras-Roca, M., Ferrán-Fuertes, M., Agustí, E., Martínez-Conesa, E. M., Pérez-Rodríguez, M. L., Vilarrodona, A., & Casaroli-Marano, R. P. (2021). Amniotic membrane extract eye drops for ocular surface diseases: use and clinical outcome in real-world practice. *International Ophthalmology*, *41*, 2973-2979.
85. Harrell, C. R., Fellabaum, C., Miloradovic, D., Acovic, A., Miloradovic, D., Markovic, B. S., Arsenijevic, N., Karpecki, P., & Volarevic, V. (2022). Therapeutic Potential of „Derived-Multiple Allogeneic Proteins Paracrine Signaling-D-Mapps" in the Treatment of Dry Eye Disease. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*, *23*(2), 167-173.
86. Mudgil, P. (2020). Evaluation of use of essential fatty acids in topical ophthalmic preparations for dry eye. *The ocular surface*, *18*(1), 74-79.
87. Calder, P. C. (2001). Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids*, *36*(9), 1007-1024.
88. Oleñik, A., Mahillo-Fernández, I., Alejandre-Alba, N., Fernández-Sanz, G., Pérez, M. A., Luxan, S., Quintana, S., Martínez, A., llorente, C., García-Sandov, B., & Jiménez-Alfaro, I. (2014). Benefits of omega-3 fatty acid dietary supplementation on health-related quality of life in patients with meibomian gland dysfunction. *Clinical Ophthalmology*, 831-836.
89. Epitropoulos, A. T., Donnenfeld, E. D., Shah, Z. A., Holland, E. J., Gross, M., Faulkner., W. J., Matossian, C., Lane, S.S., Toyos, M., Bucci, F.A., & Perry, H. D. (2016). Effect of oral re-esterified omega-3 nutritional supplementation on dry eyes. *Cornea*, *35*(9), 1185-1191.
90. Giannaccare, G., Pellegrini, M., Sebastiani, S., Bernabei, F., Roda, M., Taroni, L., Versura, P., & Campos, E. C. (2019). Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation for treatment of dry eye disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Cornea*, *38*(5), 565-573.
91. He, J., Pham, T. L., Kakazu, A., & Bazan, H. E. (2017). Recovery of corneal sensitivity and increase in nerve density and wound healing in diabetic mice after PEDF plus DHA treatment. *Diabetes*, *66*(9), 2511-2520.
92. Zhang, Z., Hu, X., Qi, X., Di, G., Zhang, Y., Wang, Q., & Zhou, Q. (2018). Resolvin D1 promotes corneal epithelial wound healing and restoration of mechanical sensation in diabetic mice. *Molecular vision*, *24*, 274-285.
93. Romano, M. R., Biagioni, F., Carrizzo, A., Lorusso, M., Spadaro, A., Ferrari, T. M., ... & Lograno, M. D. (2014). Effects of vitamin B12 on the corneal nerve regeneration in rats. *Experimental Eye Research*, *120*, 109-117.
94. Yang, C. H., Albietz, J., Harkin, D. G., Kimlin, M. G., & Schmid, K. L. (2018). Impact of oral vitamin D supplementation on the ocular surface in people with dry eye and/or low serum vitamin D. *Contact Lens and Anterior Eye*, *41*(1), 69-76.

95. Aragona, P., Rania, L., Roszkowska, A. M., Spinella, R., Postorino, E., Puzzolo, D., & Micali, A. (2013). Effects of amino acids enriched tears substitutes on the cornea of patients with dysfunctional tear syndrome. *Acta ophthalmologica*, *91*(6), e437-e444.
96. Bitton, E., Ngo, W., & Dupont, P. (2019). Eyelid hygiene products: A scoping review. *Contact Lens and Anterior Eye*, *42*(6), 591-597.
97. Cheng, A. M., Sheha, H., & Tseng, S. C. (2015). Recent advances on ocular Demodex infestation. *Current opinion in ophthalmology*, *26*(4), 295-300.
98. González, R., Ballester, I., López-Posadas, R., Suárez, M. D., Zarzuelo, A., Martínez-Augustin, O., & Medina, F. S. D. (2011). Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Critical reviews in food science and nutrition*, *51*(4), 331-362.
99. Dursun, D., Ertan, A., Bilezikçi, B., Akova, Y. A., & Pelit, A. (2003). Ocular surface changes in keratoconjunctivitis sicca with silicone punctum plug occlusion. *Current Eye Research*, *26*(5), 263-269.
100. Tai, M. C., Cosar, C. B., Cohen, E. J., Rapuano, C. J., & Laibson, P. R. (2002). The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea*, *21*(2), 135-139.
101. Roberts, C. W., Carniglia, P. E., & Brazzo, B. G. (2007). Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea*, *26*(7), 805-809.
102. Horwath-Winter, J., Thaci, A., Gruber, A., & Boldin, I. (2007). Long-term retention rates and complications of silicone punctal plugs in dry eye. *American journal of ophthalmology*, *144*(3), 441-444.
103. Dimit, R., Gire, A., Pflugfelder, S. C., & Bergmanson, J. P. (2013). Patient ocular conditions and clinical outcomes using a PROSE scleral device. *Contact Lens and Anterior Eye*, *36*(4), 159-163.
104. Kheirkhah, A., Kobashi, H., Girgis, J., Jamali, A., Ciolino, J. B., & Hamrah, P. (2020). A randomized, sham-controlled trial of intraductal meibomian gland probing with or without topical antibiotic/steroid for obstructive meibomian gland dysfunction. *The Ocular Surface*, *18*(4), 852-856.
105. Purslow, C. (2013). Evaluation of the ocular tolerance of a novel eyelid-warming device used for meibomian gland dysfunction. *Contact Lens and Anterior Eye*, *36*(5), 226-231.
106. Finis, D., Hayajneh, J., König, C., Borrelli, M., Schrader, S., & Geerling, G. (2014). Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *The ocular surface*, *12*(2), 146-154.
107. Toyos, R., McGill, W., & Briscoe, D. (2015). Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. *Photomedicine and laser surgery*, *33*(1), 41-46.
108. Giannaccare, G., Taroni, L., Senni, C., & Scorcia, V. (2019). Intense pulsed light therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction: current perspectives. *Clinical Optometry*, 11, 113-126.
109. Zhang-Nunes, S., Guo, S., Lee, D., Chang, J., & Nguyen, A. (2021). Safety and efficacy of an augmented intense pulse light protocol for dry eye syndrome and blepharitis. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, *39*(3), 178-184.
110. Rolando, M., Barabino, S., Alongi, S., & Calabria, G. (2002). Topical non-preserved diclofenac therapy for keratoconjunctivitis sicca. *Lacrimal Gland, Tear*

Film, and Dry Eye Syndromes 3: Basic Science and Clinical Relevance Part A and B, 506, 1237-1240.

111. Balci, O., & Gulkilik, G. (2018). Assessment of efficacy of topical azithromycin 1.5 per cent ophthalmic solution for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clinical and Experimental Optometry*, *101*(1), 18-22.
112. Luchs, J. (2008). Efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of posterior blepharitis. *Advances in therapy*, *25(9)*, 858-870.
113. Opitz, D. L., & Tyler, K. F. (2011). Efficacy of azithromycin 1% ophthalmic solution for treatment of ocular surface disease from posterior blepharitis. *Clinical and Experimental Optometry*, *94*(2), 200-206.
114. Satitpitakul, V., Ratanawongphaibul, K., Kasetsuwan, N., & Reinprayoon, U. (2019). Efficacy of azithromycin 1.5% eyedrops vs oral doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomized trial. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *257(6)*, 1289-1294.
115. Aronowicz, J. D., Shine, W. E., Oral, D., Vargas, J. M., & McCulley, J. P. (2006). Short term oral minocycline treatment of meibomianitis. *British journal of ophthalmology*, *90*(7), 856-860.
116. Moawad, P., Shamma, R., Hassanein, D., Ragab, G., & El Zawahry, O. (2022). Evaluation of the effect of topical tacrolimus 0.03% versus cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye secondary to Sjogren syndrome. *European Journal of Ophthalmology*, *32*(1), 673-679. doi: 10.1177/1120672121992680.
117. De Paiva, C. S., Pflugfelder, S. C., Ng, S. M., & Akpek, E. K. (2019). Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9). doi.org/10.1002/14651858.CD010051.
118. White, D. E., Zhao, Y., Jayapalan, H., Machiraju, P., Periyasamy, R., & Ogundele, A. (2020). Treatment satisfaction among patients using anti-inflammatory topical medications for dry eye disease. *Clinical Ophthalmology*, 14, 875-883.

İnmeye Bağlı Afazi Gelişen Bireylerde Hemşirelik Yaklaşımları

Simge KALAV[1]

1- Dr.Öğr.Üyesi Simge KALAV; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. skalav@adu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-2261-7813

ÖZET

Bu bölümünü amacı inmeye bağlı afazi gelişen bireylerde hemşirelik yaklaşımlarını ele almaktır. Konu kapsamında literatür taraması gerçekleştirilmiştir. İnmeye bağlı afazi gelişen bireyler hemşirelerle iletişim kurmakta zorlanabilmektedir. Hemşirenin en önemli rollerinden biri hastalarla iletişim kurabilmektir, ancak afazisi olan birey ile iletişim kurmak özel bir yaklaşım gerektirmektedir. Birçok klinik ortamda afazi gelişen bireye yönelik hemşirelere özgü iletişim eğitimi verilmemektedir. Bu nedenle, hemşireler de afazisi olan bireyle uygun şekilde iletişim kurmakta zorlanabilmektedir. Bu nedenle hemşirelerin konu hakkındaki farkındalık düzeylerini artırabilecek hemşirelik yaklaşımları ve bu yaklaşımların önemini vurgulamak önemlidir.

Anahtar Kelimeler – İnme, Hemşirelik, Afazi, Hemşirelik, Bakım.

GİRİŞ

İnme, görülme sıklığı ve ilişkili hastalık riskleri yönünden küresel endişe kaynağı olan önemli bir kronik hastalıktır (GBD, 2021 Diseases and Injuries Collaborators, 2024:2148). İnme sonrası afazi, iskemik inmeden sonra görülen yaygın bir komplikasyondur ve inme hastalarının yaklaşık %15-42'sini etkileyebildiği belirtilmektedir. Wu ve ark. (2020:104764) tarafından yapılan çalışmada akut inme nedeniyle afazi görülme sıklığı %16,93'tür. Grönberg vd. (2022:174), iskemik inme geçiren hastaların %30'unda afazi görüldüğünü bildirmiş ve inme sonrası hastalarda afazi taramasının önemini vurgulamıştır.

Afazi konuşma, okuma, yazma üretimi ve anlaşılma dahil olmak üzere tüm veya bazı dil biçimlerinin bozulmasıyla karakterizedir. İnme geçirmiş bireylerde afazinin birey üzerindeki etkileri oldukça büyüktür. İnme sonrası afazi, artan mortalite, uzun vadeli sakatlık ve yaşam kalitesinde düşüş ile ilişkili olabilmektedir (Bueno-Guerra vd., 2024:2). Hasta bakımının resmileştirilmesi, hasta yönetiminin kalitesini doğrudan iyileştirmenin ve sonuçları optimize etmenin bir yoludur. Afazi yönetiminin farklı yönlerine ilişkin klinisyenlere, afazili bireylere, ailelerine ve arkadaşlarına yönelik, bakımın tüm süreci boyunca afazi rehabilitasyonu için kapsamlı öneriler ve en iyi mevcut kanıtları sağlayan tanımlanmış bir kaynak olmadığı vurgulanmıştır (Australian Aphasia Rehabilitation Pathway).

İnme ve Afazi

Mevcut modern tedaviler sayesinde inmeye bağlı mortalite oranı azalmakla birlikte, inme geçiren bireylerin çoğu, yaşam kalitelerinde olumsuz etkilere neden olabilen önemli sorunlar deneyimleyebilmektedir. İnme geçiren bireyler günlük yaşam aktiviteleri üzerinde büyük bir yük oluşturan motor defisitin yanı sıra, duyusal bozukluklar, depresyon gibi duygu durum bozuklukları ve afazi gibi diğer önemli semptomlarla da karşı karşıya kalabilmektedir (Schreiner vd., 2022:103).

Afazi, serebral emboli ya da beyin kanaması sonucunda oluşan inme ya da beynin sol hemisferini etkileyen kafa travması ve benzeri yaralanmalar sonucunda oluşan, beynin bir veya daha fazla dil alanının hasar görmesinden kaynaklanan edinilmiş bir dil bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (Schreiner vd., 2022:103; Dil ve Konuşma Terapistleri Derneği:1 ;NIDCD Fact Sheet:1). Afazinin diğer nedenleri arasında neoplazm, serebral apse, ensefalit veya diğer merkezi sinir sistemi enfeksiyonları yer alır. Daha az yaygın nedenler arasında multipl skleroz ve enselefalomiyelit yer alır. Geçici afazi geçici serebral iskemi, migren ve nöbetlerle ortaya çıkabilir. İlerleyici afazi nörodejeneratif hastalık belirtisi olabilir (Schreiner vd., 2022:103; Clark, 2024).

Serebral korteksin farklı bölgelerindeki lezyonların bir sonucu olarak ortaya çıkan ve dilin kısmen veya tamamen bozulmasını tanımlayan bir terim olan afazi, yalnızca konuşma fonksiyonlarının bozulması değil, kelimelerin uyumlu bir şekilde bir araya getirilememesi şeklinde de tanımlanabilmektedir (Atamaz, 2007:12 ; Schreiner vd., 2022:103). Bireyin konuşma, konuşulanı anlama, tekrarlama, adlandırma, okuma ve yazma gibi becerilerinde bozulmalar oluşabilmektedir. Afazi türleri genellikle akıcı ve tutuk afazi şeklinde ifade edilmektedir. Bir grup afazi hastasında, bireylerin anlamaları iyi ama konuşmaları tutuk olabilirken, bir grup hastada ise anlama kötü, konuşma ise akıcı, ama anlamsız olabilmektedir (Dil ve Konuşma Terapistleri Derneği:1).

Afazinin birçok sınıflandırması olmakla birlikte, en çok kabul görenin konuşmanın akıcılığına göre yapılan afazi sınıflandırması olduğu belirtilmiştir. Konuşmada akıcılığı olmayan afazi tipleri Broca, transkortikal motor, subkortikal ve global afaziler, akıcılığa sahip olanlar ise Wernicke, transkortikal duysal ve anomik afaziler olarak ifade edilmektedir. Wernicke afazisi, konuşmanın akıcı olduğu, ancak hem duyarak hem okuyarak anlamada belirgin problem yaşanan duysal afazi tipidir. Broca afazisi motor afazi olarak da bilinmektedir. Broca afazisinin en belirgin özelliği akıcılığı olmayan, anlam işlevli sözlerden oluşan ancak grameri bozulmuş olan konuşma olarak belirtilmiştir. Türk dilinin özellikleri bakımından Batı dillerinden ayrılması sonucunda, Türk Broca afazi hastalarında konuşmanın gramerinin de anlamsal işlevi gibi korunduğu belirtilmektedir. Broca afazisinde hastalar basit emirleri anlamalarına rağmen emirlerin kompleksleşmesiyle hastaların anlamaları zorlaşabilmektedir. Ayrıca bu

hastalar emirleri duydukları zaman daha iyi anladıkları halde, okudukları emirleri çok iyi anlamayabilmektedir. Hastaların tekrarlama ve isimlendirme fonksiyonunun da belirgin olarak bozulduğuna dikkat çekilmektedir (Atamaz, 2007:12).

Bir veya daha fazla dil alanının hasar görmesi, önemli bireysel değişkenlik gösteren bir dizi eksiklikle sonuçlanabilmekte ve afazi bir iletişim engeli olarak hasta yaşamını olumsuz etkileyebilmektedir (Schreiner vd., 2022:104). İnme sonrası afazi, duygusal durumu önemli ölçüde etkilemektedir. Afazili birey, günlük yaşamın tüm faaliyetlerinde; bilişsel, davranışsal, boş zaman, mesleki, sosyal ve aile faaliyetlerinde ani ve beklenmedik bir yetersizlik yaşar. Buna verilen olumsuz duygusal tepkiler, hem afazili bireyler hem de onlara yakın olanlar için sıklıkla depresyon olarak ortaya çıkmaktadır (Code vd., 1999:5). Afazili kişi depresyon, iletişimsel ve sosyal izolasyon, mesleki hayal kırıklıkları ve günlük yaşam ve boş zaman aktivitelerine katılımda azalma ile karşı karşıya kalabilir (Code vd., 1999:8-9). Afazi, destek ağlarına erişimi engelleyerek ilişkiler üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olup izolasyona neden olabilmektedir (Thompson ve McKeever, 2014:411). Hemşireler, hastalarla en çok iletişime sahip olan sağlık profesyonelleri olarak inme sonrası afazi geçiren bireyleri büyük bir özenle ele almalıdır.

Hemşirelerin hastalarla iletişim kurma becerisi, kapsamlı hemşirelik bakımı sağlamak için oldukça önemlidir. Hemşireler, afazili bireylerin dil bozukluğunun derecesine bağlı olarak uygun düzeyde bakım sağlamalı ve gerekli duygusal desteği sunmalıdır. Daha yüksek iletişim yetkinliği, hasta memnuniyetini artırabilir. Bu aynı zamanda hemşireler arasında şefkat yetkinliğini, hemşirelik yetkinliğini ve iş memnuniyetini de artırabilir. Akut dönemdeki hastalara bakım sağlayan sağlık profesyonellerinin, afazili hastalarla iletişim kurmak istedikleri, ancak etkili bir iletişim yöntemi konusunda bilgi eksikliği yaşayabildiği belirtilmektedir. Afazili hastalara bakım veren hemşirelerin iletişim yeterliliği, öncelikle bu tür hastalara bakım verme deneyimlerine bağlıdır. Bu nedenle, görece daha az deneyime sahip hemşireler iletişimde daha fazla güçlükle karşılaşabilmektedir. Bu nedenle afazili hastalara bakım veren sağlık profesyonelleri, afazili hastalarla nasıl iletişim kuracaklarını öğrenmeye ihtiyaç duymaktadır (Hur ve Kang, 2024:1-2).

Afazi hastalarının ailelerinin aksine, sağlık profesyonelleri çeşitli afazi türleri olan bireylere bakım vermekten sorumludur. Bu nedenle, özel eğitim programları hemşirelerin iletişim yetkinliklerini geliştirmeye odaklanmalıdır. Dahası, çok sayıda hastaya aynı anda bakım vermek zorunda olan hemşirelerin, afazili hastaların çeşitli türlerini ve özelliklerini anlayarak onlarla kısa sürede iletişim kurmaları gerekebilmektedir (Hur ve Kang, 2024:1-2). Bu anlayış, özellikle bu tür hastalara bakım veren hemşireleri hedefleyen özel bir iletişim eğitim programı ile geliştirilebileceği düşünülmektedir. Hemşirelere yönelik web tabanlı eğitimler, afazili hastalara

bakım verirken hemşirelerin karşılaştığı iletişim zorluklarını en aza indirmek için klinik alanda uygulanabilir. Aynı zamanda hasta güvenliği vakalarını da azaltabilir (Hur ve Kang, 2024:9).

Etkili iletişim, bütüncül bakım ve afaziden etkilenen bireylere yönelik olumlu sonuçlar elde etmek için gereklidir. Sözlü iletişim olmadığında, hemşireler alternatif stratejileri yeterince kullanamazlar ve böylece hemşire/hasta iletişiminin standardı düşebilir (Thompson ve McKeever, 2014:411). Bu nedenle afazisi olan bireye yönelik değerlendirme yapmak önemli bir hemşirelik girişimidir.

Afazi Değerlendirmesi

Afazinin ilk olarak hastanın mental durumu değerlendirirken tespit edilmesi önerilmektedir. Değerlendirme sırasında, sözcükleri ifade etmesi ve anlaması dahil olmak üzere konuşmasına ve diline çok dikkat edilmelidir. Hastayla konuşurken, konuşmasının aşağıdaki özellikleri not edilmelidir (Schnur, 2022):

- Nicelik: Hasta konuşkan mı yoksa suskun mu? Hasta kendiliğinden mi konuşuyor yoksa sadece doğrudan sorulara mı yanıt veriyor?
- Hız ve Ses Düzeyi: Hastanın konuşması hızlı mı, yavaş mı, yüksek sesle mi, yoksa yumuşak mı?
- Artikülasyon: Hastanın kelimeleri anlaşılır mı?
- Akıcılık: Hasta normal bir konuşma akışı ve hızı sergiliyor mu ve kelimeleri uygun şekilde kullanıyor mu?
- Kelimelerin akışında ve ritminde tereddütler veya boşluklar var mı?
- Hasta anormal tonlamalar sergiliyor mu?
- Hasta, “sandalye” yerine “üzerinde oturduğun şey” gibi ifadelerin veya cümlelerin değiştirildiği dolambaçlı ifadeler kullanıyor mu?
- Hasta, kelimelerin düzgün oluşturulmadığı, yanlış olduğu veya uydurulduğu parafaziler kullanıyor mu?

Hastanın dili anormalse veya anlam ya da akıcılıktan yoksunsa, hasta yanıtlarını etkileyebilecek görme, işitme, zeka ve eğitim durumu açısından değerlendirme yapılması önerilmektedir. Ardından afazi değerlendirmesi yapılması önemli görülmektedir (Bickley vd., 2021):

Kelime anlama

- Hastadan tek adımlı bir komutu takip etmesini isteyin. Örneğin; “Dilini dışarı çıkar” gibi.
- Sonra iki adımlı bir komut deneyin: “Önce kulağınızı, sonra ayağınızı gösterin.” gibi.

Tekrarlama

- Hastadan tek heceli kelimelerden oluşan bir cümleyi tekrarlamasını isteyin.

İsimlendirme

- Hastadan konuşmanın bölümlerini adlandırmasını isteyin.

Okuduğunu anlama

- Hastadan bir paragrafı yüksek sesle okumasını isteyin.

Yazma

- Hastadan kendiliğinden bir cümle yazmasını isteyin.

Hemşirelerin afazisi olan hastalarla iletişim kurarken aşağıdaki stratejileri kullanması önerilmektedir (Hinkle vd., 2022):

Afazili hastalarla ilgilenirken;

- Hastaya yüzünüzü dönün ve göz teması kurun.
- Net, yavaş bir şekilde ve normal bir ses tonuyla konuşun.
- Kısa ifadeler kullanın ve hastaya söylenenleri anlaması için zaman tanımak amacıyla duraklayın.
- Konuşmayı pratik ve somut konularla sınırlayın.
- Jestler, resimler, nesneler ve yazılar kullanın.
- Hasta bir nesneyi kullanırken veya tutarken, hastanın kelimeleri nesne veya eylemle eşleştirmesine yardımcı olmak için nesnenin ne olduğunu söyleyin.
- Her talimat verdiğinizde veya soru sorduğunuzda aynı kelimeleri ve jestleri kullanın.
- Yüksek sesleri ve gürültüleri en aza indirmeye çalışın. Çok fazla arka plan gürültüsü hastanın dikkatini dağıtabilir veya konuşmanın anlaşılmasını zorlaştırabilir.

Taburculuk aşamasında, inme sonrası afazi gelişen bireylerin yakınlarına verilecek öneriler aşağıda yer almaktadır (Dil ve Konuşma Terapistleri Derneği:4):

- Konuşmaya başlanmadan önce, afazisi olan bireyin dikkatinin konuşmayı yapacak kişide olduğundan emin olunması,
- Gürültünün kontrol altına alınması (arka plandaki gürültünün en aza indirilmesi veya ortadan kaldırılması - TV, radyo, diğer kişiler),
- Afazisi olan birey aksini belirtmedikçe, ses seviyesinin normal bir düzeyde tutulması,
- Basit iletişim kurulması, ancak bir yetişkinle konuşulduğunun akılda tutulması,
- Kurulan cümlelerin yapısının basitleştirilmesi ve konuşma hızının yavaşlatılması,
- Önemli kelimelerin vurgulanması,
- Afazisi olan bireyin cümlelerinin tamamlanmaya çalışılmaması ve bireyin bulamadığı sözcüklerin hemen hatırlatılmaması,
- Konuşmaya ek olarak çizimler, jestler, yazı ve yüz ifadeleri ile iletişim kurulması,

- “Evet” ve “hayır” sorularıyla başarılı bir şekilde iletişim kurulduğundan emin olunması,
- Tüm konuşma girişimlerinin övülmesi ve hataların azaltılması,
- Her kelimenin mükemmel bir şekilde üretilmesinde ısrarcı olunmaması,
- Afazili bireylerin aileden dışlanmaması veya grup sohbetlerinde görmezden gelinmemesi,
- Afazisi olan bireyin mümkün olduğunca aile içi karar alma süreçlerine dahil edilmesi,
- Afazisi olan bireylerin olaylardan haberdar edilmesi, ancak ayrıntılara maruz bırakılmalarından kaçınılması,
- Bağımsızlıkları konusunda cesaretlendirilmeleri ve onlara karşı aşırı korumacı tavırlar sergilenmesinden kaçınılmasıdır.

SONUÇ

Literatürde inme rehabilitasyonu ile ilgili bilinen önemli engellerden bazıları, sağlık profesyonellerinin müdahaleler konusundaki farkındalıklarının eksikliği ve kanıta dayalı tedavi ve bakım uygulamasındaki motivasyon düşüklüğü olarak belirtilmiştir (Munce vd., 2017:440-441). Diğer yandan inme kılavuzlarında yer alan önerilerin pratikte uygulanmalarının zor olabileceği vurgulanmıştır (Munce vd., 2017: 2014:449). Afazi yönetimine özgü titizlikle tasarlanmış ve kapsamlı önerilerin bulunmaması nedeniyle inme sonrası afazi yönetimindeki engellerin daha da artabileceğine dikkat çekilmiştir (Wallace vd.,:1158). Afazi hastalarının iletişim için eğitim, destek ve teknolojiye erişim gereksinimi olabileceği, özellikle hastaların teknolojiye erişiminin birçok potansiyel faydası olabileceği düşünülmektedir. Çevrimiçi terapi programlarıyla, gelişmiş öz yönetim ve akran destek grupları aracılığıyla çevrimiçi sosyal bağlantı yoluyla afazisi olan bireylerin yaşam kalitesinin ve refahının iyileşme potansiyeli olabileceği, bununla birçok sağlık profesyonelinin afazili bireylere eğitim verme ve destek sağlama konusunda güven eksikliği yaşadığı vurgulanmaktadır (Nichol vd., 2022:1 ; Nichol vd., 2022:7399; Wallace vd.,:1173).

Farklı disiplinlerde görev alan sağlık profesyonellerinin konu ile ilgili farkındalık düzeylerinin artması ve iş birliği ile inme sonrası afazi ve afazi ile ilişkili sorunların özenli bir şekilde değerlendirilebileceği ve yönetilebileceği düşünülmektedir. Özellikle hemşirelerin, inme sonrası afazi geçiren bireylerin yaşayabileceği sorunları öngörerek hastalarla istendik düzeyde iletişim kurmaları, sorunların kalıcı hale gelmeden önce saptanmasına ve disiplinler arası olarak uygun bir şekilde ele alınmasına katkı sağlayabilecektir. Bunun için özellikle afazi hastalarına bakım veren hemşirelere yönelik eğitim programlarının planlanması önemlidir.

REFERANSLAR

Atamaz, F. (2007). İnmede konuşma bozuklukları ve rehabilitasyonu. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 53 (Özel Sayı 1), 11-15

Australian Aphasia Rehabilitation Pathway. Stroke and aphasia. Erişim: https://www.aphasiapathway.com.au/?name=About-aphasia , Erişim Tarihi:10.12.2024

Bickley, L. S., Szilagyi, P. G., Hoffman, R. M., & Soriano, R. P. (2021). *Bates' guide to physical examination and history taking, 13e*. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. https://apn.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=2964&sectionid=0

Bueno-Guerra, N., Provencio, M., Tarifa-Rodríguez, A., Navarro, A., Sempere-Iborra, C., Jordi, P., de Celis-Ruiz, E., Alonso de Leciñana, M., Martín-Alonso, M., Rigual, R., Ruiz-Ares, G., Rodríguez-Pardo, J., Virués-Ortega, J., & Fuentes, B. (2024). Impact of post-stroke aphasia on functional communication, quality of life, perception of health and depression: A case-control study. *European journal of neurology*, *31*(4), e16184. https://doi.org/10.1111/ene.16184

Clark, D.G. (2024, Oct, 21). Approach to the Patient with Aphasia. *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-aphasia

Code, C., Hemsley, G., & Herrmann, M. (1999). The emotional impact of aphasia. *Seminars in speech and language*, *20*(1), 19–31. https://doi.org/10.1055/s-2008-1064006

Dil ve Konuşma Terapistleri Derneği. Afazi. Erişim: https://www.dktd.org/tr/files/download/p1e6kkbqgf2ou1vor1mmkbs9m654.pdf , Erişim Tarihi: 25.12.2024

GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators (2024). Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet (London, England)*, *403*(10440), 2133–2161. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00757-8

Grönberg, A., Henriksson, I., Stenman, M., & Lindgren, A. G. (2022). Incidence of Aphasia in Ischemic Stroke. Neuroepidemiology, 56(3), 174–182. https://doi.org/10.1159/000524206

Hinkle, J. L., Cheever, K. H., & Overbaugh, K. J. (2022). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing*. 15th edition. Philadelphia, Wolters Kluwer Health.

Hur, Y., Kang, Y. Communication training program for nurses caring for patients with aphasia: a quasi-experimental study. *BMC Nurs* **23**, 893 (2024). https://doi.org/10.1186/s12912-024-02599-0

Munce, S. E. P., Graham, I. D., Salbach, N. M., Jaglal, S. B., Richards, C. L., Eng, J. J., Desrosiers, J., MacKay-Lyons, M., Wood-Dauphinee, S., Korner-Bitensky, N., Mayo, N. E., Teasell, R. W., Zwarenstein, M., Mokry, J., Black, S., & Bayley, M. T. (2017). Perspectives of health care professionals on the facilitators and barriers to the implementation of a stroke rehabilitation

guidelines cluster randomized controlled trial. *BMC health services research*, *17*(1), 440. https://doi.org/10.1186/s12913-017-2389-7

NIDCD Fact Sheet, Voice, Speech, and Language. Aphasia. Erişim: https://www.nidcd.nih.gov/sites/default/files/Documents/health/voice/Aphasia.pdf , Erişim Tarihi: 25.12.2024

Nichol, L., Pitt, R., Wallace, S. J., Rodriguez, A. D., Hill, A. J. (2022). "There are endless areas that they can use it for": speech-language pathologist perspectives of technology support for aphasia self-management. Disability and Rehabilitation: Assistive Technology, 1–16. https://doi.org/10.1080/17483107.2022.2037758

Nichol, L., Wallace, S. J., Pitt, R., Rodriguez, A. D., Diong, Z. Z., Hill, A. J. (2022). People with aphasia share their views on self-management and the role of technology to support self-management of aphasia. Disability and Rehabilitation, 44(24), 7399–7412. https://doi.org/10.1080/09638288.2021.1989501

Schnur, M.B. (2022). Understanding aphasia. Erişim: https://www.nursingcenter.com/ncblog/october-2022/aphasia#:~:text=Employ%20the%20following%20communication%20strategies,comprehend%20what%20is%20being%20said , Erişim Tarihi: 25.12.2024

Schreiner, T.G., Romanescu, C., Schreiner, O.D., Antal, D.C., Cuciureanu, D.I. (2022). Post-stroke aphasia management – from classical approaches to modern therapies. Romanian Journal of Neurology, 21(2), 103-109.

Thompson, J., & McKeever, M. (2014). The impact of stroke aphasia on health and well-being and appropriate nursing interventions: an exploration using the Theory of Human Scale Development. *Journal of clinical nursing*, *23*(3-4), 410–420. https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2012.04237.x

Wallace, S.J., Anemaat, L., Attard, M., Baker, C., Berg, K., Carragher M., Isaksen, J., Ryan, B., Simmons-Mackie, N., Wang, E., Worrall, L., Shrubsole, K. (2024). Best Practice in post-stroke aphasia services according to people with lived experience. A modified nominal group technique study. Aphasiology, 38(7), 1157-1179, DOI: 10.1080/02687038.2023.2262693

Wu, C., Qin, Y., Lin, Z., Yi, X., Wei, X., Ruan, Y., & He, J. (2020). Prevalence and impact of aphasia among patients admitted with acute ischemic stroke. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association, 29(5), 104764.

Mesleki Kas İskelet Sistemi Hastalıkları ve Ergonomi

Dr.Öğr. Görevlisi Süreyya BULUT[1]

1- Dr.Öğretim Üyesi; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Esasları AD. sureyya.bulut@adu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-3813-8203

ÖZET

Ergonomi belirli bir ürün tasarımını gerçekleştirirken, kullanıcıların ortamını ve davranışını dikkate almayı amaçlar. Ergonomi ilkeleri hem fiziksel hem de dijital ürünlere uygulanabilir. Geliştirilmiş tüm ilkeler, tasarlanmış tüm ortamlara her zaman uyum sağlamayabilir. Bu nedenle sağlık bakım uygulamaları düzenli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu ilkeler uygulanarak, sağlık kurumlarında çalışan personelin mesleki doyum ve motivasyonu artırabilir ve hastalara sağlanan bakımın kalitesi iyileştirilebilir. Sağlık çalışanlarının riski nasıl en aza indireceklerini ve çalışma ortamlarını nasıl iyileştireceklerini anlamalarına yardımcı olmak için ergonomik uygulamalar ve ekipmanların doğru kullanımı konusunda hizmet içi eğitimler düzenli olarak yinelenmelidir.

Anahtar Kelimeler – Hemşirelik, Kas İskelet Sistemi Hastalıkları, Ergonomi, Risk, Meslek.

GİRİŞ

Ergonomi, biyoloji, antropoloji, psikoloji, mühendislik, fizyoloji, istatistik, iş yeri hekimliği, anatomi, endüstriyel tasarım ve optometri gibi ilgili alanların bilgisinden yararlanarak çok disiplinli bir tasarım yaklaşımını benimser (Nicholson,2014). İnsan yetenekleri ve ihtiyaçlarıyla eşleşen verimli iş istasyonları, cihazlar ve ürünlerin sağlanmasıyla ilgilenen bir bilim alanıdır. Ergonomi aynı zamanda üretken, güvenli ve konforlu insan kullanımı için araç, makine, sistem, görev, iş ve ortamların tasarımında insan davranışı, yetenekleri, sınırlamaları ve diğer özellikler hakkında bilgi keşfeder ve uygular (Aydemir,2016; ISO,2016).

Çalışma sistemleri, çalışanların kullandığı fiziksel bileşenlerden (aletler, ekipmanlar, iş istasyonu ve uygulama malzemeleri), çalışma ortamı (fiziksel, kültürel ve sosyal), çalışma organizasyonu (çalışma saatleri, ödeme sistemi vb.), çalışma yöntemleri (uygulama sürecindeki adımlar) ve gerçekleştirilen görevlerden oluşur. Bir sistem geliştirilirken bunların tümünün çalışan üzerindeki etkileri ve bunların birbirleri ile nasıl etkileşime girebileceği dikkate alınmalıdır (Yaralel,2019).

Ergonomik Duruş Özellikleri

Sağlık çalışanlarının kas iskelet sistemi sağlığı açısından ergonominin ilgilendiği önemli bir konu çalışma sırasındaki duruşlar ile kas iskelet sistemi, nörolojik sistem ve diğer alanlara ilişkin sağlık sorunlarıdır (Violante, 2000; Yaralel, 2019).

İskelet sistemi vücutta en önemli destekleyici rolü oynamaktadır (Çağlayan,2022). Destek, koruma, hareket fonksiyonları iskelet sisteminin

en önemli görevleridir. Kaslar ise, vücut veya vücut bölümlerinin hareketini sağlamak, duruşu korumak ve ısı üretimi gibi görevleri yerine getirmektedir. Hatalı duruş kas iskelet sisteminin ana görevlerini yerine getirmesini engelleyerek de hastalıkların oluşmasında etkilidir (Shrivastava, 2014; Sabuncu, 1997).

Duruş özellikleri, kültürel değişkenler, ırk, cinsiyet, sosyoekonomik düzey, duygusal durum gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Sağlıklı ve doğru duruş, fizyolojik ve mekanik açıdan daha az miktarda enerji ile vücutta en yüksek yeterliliğin sağlanması ve işe bağlı stres en düşük seviyede tutulmasını sağlar. Doğru duruş biçiminde; omur ve kaburgaların normal bir açı ile, alt ekstremitelerin ise olması gereken normal bir duruşda, pelvis normal pozisyonda olduğunda gövde ve ekstremitelerin de düzgünlüğü sağlanmakta, başın dik duruşu ise boyun kaslarına yüklenilmesini en aza indirmektedir (Çağlayan, 2022; OSHA, 2000; Edlich, 2001).

Ergonominin Temel İlkeleri

ISO 6385 yönergeleri, tasarım sürecinde dikkate alınması gereken ergonomi ilkeleri için bir bildiri sunar. Aşağıdaki 10 ergonomi ilkesi esas olarak fiziksel ürünler için olsa da, dijital ürünlerdeki kullanıcı deneyiminde de dikkate alınması gereken öneriler içermektedir (ISO, 2016; OSHA, 2000; Yaralel,2019Akarsu, 2016).

1. Nötr Duruşlar: insan vücudunun hizalanmış ve dengeli olmasını belirtmektedir. Normaldeki denge sağlanmış bir duruş, kas, tendon, sinirler ve kemik yapılara yüklenen stresi azaltır. İnsan vücudunun dengesiz duruşuna "hatalı duruş" denir. Tasarlanan ürün, cihaz ya da aletin kullanımı, çalışanları hatalı bir duruşa sokmaktan kaçınmalıdır.

2. Aşırı Kuvvetin Azaltılması: Ağır malzeme ve cihazlar tasarlanırken, çekme, itme veya taşıma için kullanılacak aşırı kuvvetin azaltılmasına (tekerlek, tutacak kısım eklenmesi gibi) dikkat edilmelidir. Hastane ortamında çalışanların maruz kaldıkları fiziksel zorlanmayı azaltmak için; tekrarlı aktivitelerde eklemlerin doğal pozisyonu korunması, tek el yerine çift elle uygulama yapılmasına dikkat etmek, hasta taşıma, kaldırma için cihazlar kullanmak ve çalışma yüzeylerinin uygun yüksekte olması gibi yaralanma riskini azaltacak uygulamaları ve araçları uygulamak önemlidir.

3. Güç veya Konfor Bölgesinde Çalışma: Hastanede kullanılan bir ürün ya da cihazla etkileşim kolaylaştırılmalı, çalışanlar ürüne kolay ulaşabilmeli ve rahat kullanabilmelidir. Örneğin, kliniklerde veya hasta odalarında en çok kullanılan malzemeler en yakın, az kullanılanlar ise uzağa yerleştirilmelidir.

4. Aşırı Hareketin Azaltılması: Hastanede hasta bakımı ve tedavi sırasında birçok farklı uygulama ve sık tekrarlanan hareketler bulunur. Uzun süre yapıldığında kas iskelet sistemi yapılarına zarar verebilen bu tür hareketlerde uygun ekipmanlar kullanılarak zorlanmalar ve aşırı hareketler azaltılabilir.

5. **Statik Yükün Azaltılması:** Bireyin aynı pozisyonda kaldığı veya bir cismi uzun süre tuttuğu pozisyon statik yüktür. Bu yük rahatsızlık ve yorgunluk olmasına neden olur. Bir cismi uzun süre hareketsiz tutmak gerekiyorsa, nesneyi tutma ihtiyacını ortadan kaldırmak için sabitleme çözümü uygulanabilir. Statik yüklenme özellikle uzun süre yazı yazanlarda ya da ayakta duranlarda gelişmektedir.
6. **Basınç Noktalarının Azaltılması:** Cismin kullanan kişinin vücuduyla temas ettiği noktayı ifade eder. Örneğin, sandalyenin dizin arkasına bası yaptığı nokta; bu nedenle, sandalye tasarımında bu kısmın yumuşak malzemeden yapılması, kullanıcıların yüksekliği değiştirmesine izin vermesi, oturma alanı derinlik ölçüsünün dikkatli belirlenmesi gereklidir.
7. **Çalışma Ortamında Alan Oluşturulması:** Kullanılan araç gereçler ve çalışma ortamı; çalışanların ve hastaların rahat bir şekilde hareket edebileceği ve herhangi bir nesneye takılarak düşmesini önleyecek, rahat edebilecek ferahlıkta tasarlanmalıdır. Dijital alanda ise kullanılan uygulamalar; kullanıcının işlevler arasında sorunsuz bir şekilde hareket etmesini ve yanlış düğmelere tıklanmasını önlemelidir.
8. **Hareket ve Esnemenin Etkinleştirilmesi:** Kullanılan malzemeler; kullanıcının hareket etme, egzersiz yapma ve esneme ihtiyacını dikkate almalıdır. Örneğin, koltukların ayarlanabilir bir stili olmalı, kişiyi ayağa kalkmaya veya tek bir yerde olmaya zorlayan masalar da ayarlama yapmak uzun zaman almaktadır.
9. **Aşırı Titreşimin Azaltılması:** Titreşimli aletlerle temas etmek, el-kol titreşim sendromu, damar bozuklukları, nörolojik bozukluklar, karpal tünel sendromu gibi sorunları meydana getirebilir. Bu durumda, çalıştığında titreşimin farklı vücut bölgelerinde hissedileceği motorlu ürünler kullanan veya tutarken bu faktör göz önünde bulundurmalıdır. Bu gibi durumlara makine ya da cihaz üzerinde titreşimi azaltıcı ergonomik düzenlemelere gidilmelidir.
10. **İyi Çevre Koşulları Sağlanması:** Genel çalışma ortamı rahat olmalı ve kullanıcıların veya tasarımcıların iyi aydınlatmaya, temiz havaya ve yeterli alana sahip olmasını sağlamalıdır. Güvenli hastane ortamı hem çalışanların hem de hastaların memnuniyetini arttıracaktır.

Ergonomik Ağırlık Kaldırma

Sağlık kurumlarında hastaların, bakım, mobilizasyon, egzersiz ve diğer pozisyon değişimini içeren tedavilerinde bir çok sağlık çalışanı görev almaktadır. Bu tür uygulamalar çalışanlar için yaralanma riski oluştururken, doğru yapılmadığında hastalar için de hasta güvenliğini tehdit edici bir unsurdur. Bu nedenle sağlık çalışanlarına doğru taşıma, pozisyon verme ve kaldırma yöntemleri ve dikkat edilmesi gereken güvenlik önlemleri ile ilgili eğitimler verilmelidir (Adje, 2019).

OSHA (The Occupational Safety and Health Administration); kas-iskelet sistemi yaralanmalarının önlenmesi ile ilgili güvenliği sağlama rehberleri

gelistirmiştir (OSHA, 2000). Yaralanmaların önlenmesine yönelik düzenlemelerinden bir tanesi sağlık çalışanının bir cismi ya da hastayı kaldırılmadan önce ağırlığın belirlenmesi ve yardıma gereksinim olup olmadığının dikkatli bir şekilde analiz edilmesini önermektedir (Edlich, 2001).

1. Öncelikle karın ve pelvis kaslarını sıkıştırmak dengeyi sağlamak için önemlidir.
2. Dizleri bükmek, kişinin ağırlık merkezini zemine yaklaştırarak dengeyi korumaya yardım eder ve diğer kas gruplarına göre daha dirençli olan alt ekstremite kaslarının kaldırma işine katılmını sağlar. Gövde dik ve dizler bükülü olmalı.
3. Kaldırılacak ağırlık vücuda ne kadar yakınsa dengenin sağlanması ve korunmasını o derece kolay olacaktır.
4. Yük kaldırılırken omurganın kendi ekseni etrafında dönmesi, omurganın aşırı rotasyonel hareketleri ciddi yaralanmalara neden olabilmektedir (Adje, 2019; OSHA, 2000; ISO, 2016).

Kas Aktivitesi

Kas aktivitesi, tüm fiziksel aktivitelerin temelidir. Kaslar, tendonlar ile kemiklere bağlanır. Kaslar kasıldığında bağlı olduğu kemikler, onları birbirine bağlayan eklemlerin etrafında dönerek hareket ederler. . Kasların kuvvet çifti halinde hareket etmesi, eklemlerin birden fazla yönde hareket edebilmesi için (örneğin, fleksiyon ve ekstansiyon) gereklidir. Dirseği kontrol eden kaslar; biseps kası dirseği büker (fleksiyon) ve triseps kası dirseği uzatır (ekstansiyon). Nötr eklem duruşu; yerçekiminin etkin olmadığı durumda kas çiftlerinin dengede olduğu durumlardır. Örneğin, bileği düz tutmak ve yerçekimi kuvvetine karşı koymak için, bilek ekstansör kasları kasılır. Bu pozisyonu devam ettirmek için bir grup kas sürekli olarak aktive olur ve bir süre sonra verimli çalışamaz; zorlanma ve rahatsızlık meydana gelir. Kaslar kasılıp gevşeme sırasındaki dönüşümlü hareketi kanın kas boyunca iyi şekilde akmasına yardımcı olur. Sürekli kasılma durumu kanın kas içerisindeki akışı engelleyebilir. Kasların metabolik sürecinde önemli olan kan akışı azalırsa, kas yorulur ve rahatsızlık, kası kontrol etme yeteneğinde azalma durumu ortaya çıkar (örneğin, bir uzvu uygun olmayan pozisyonda tutmak veya belirli bir istenen miktarda kuvvet uygulamak). Yorgunluk etkileri, gelişim modeline (tek seferlik olay veya uzun süreli veya tekrarlanan gelişim) bağlı olarak kısa veya uzun vadeli olabilir. Uzun vadeli etkiler, kası oluşturan bireysel kas liflerinden bazılarının hasar görmesini veya tahrip olmasını içerebilir. Bir sandalyenin oturma yeri, ön kol destekleri ve sırt dayanağı gibi harici desteklerin, yorgunluğu hafifletmede ve çalışanlardaki rahatsızlığı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Violante, 2000; Nicholson,2014)

Kas-İskelet Sistemi Yaralanmaları

Sağlık çalışanlarının dengeli duruşunu zorlayıcı, sık ve çok tekrarlı hareketlerin meydana getirdiği hasarlar, fiziksel işin ağırlığı, vücudun kısımlarının orantısız, uygun olmayan şekilde kullanımı gibi faktörlerle baş başa kalmaktadır.

Sağlık çalışanları, farklı çalışma alanları ile karşılaştırıldığında daha fazla kaza ve kas-iskelet sistemini ilgilendiren yaralanmalar yaşamaktadırlar. Burada en önemli faktör; sağlık çalışanlarının hasta ile takip, tedavi ve girişimler sırasında yakın temasta sıkça bulunmak zorunda olmalarıdır. Yoğun bir şekilde ayakta kalmak, fiziksel olarak fazla iş yükü, uyulması gereken vücut mekaniklerinin ve hasta ve cihaz taşıma tekniklerinin doğru kullanılmaması, hasta taşımak için uygun aletlerinin ortamda bulunmaması, yardımcı personel sayısının yetersizliği ile bağlantılı olarak iş yükün fazlalığı, çalışma alanının ergonomik koşullara uygun olmayan şekilde tasarlanmış olması, hareket sırasında kayma, düşme, farklı nesnelere çarpma, vücudu zorlayıcı ve sıkça tekrarlanan hareketlere bağlı vücudun farklı bölgelerinde yaralanmalar görülmektedir.

Mesleksel Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları

Bu hastalıklar içerisinde sağlık çalışanlarında en sık bel ağrısı bildirilmektedir. Buna ek olarak farklı birçok hastalık bulunmaktadır. Bu durumun en önemli iki nedeni; sıkça tekrarlanmak durumunda kalınan hareketler ve zorlanmalardır. Genellikle uzun süre çalışma ile tekrarlı hareketler ve biriken travmalar sonucunda kas, eklem, tendon ve kemik yapılarında değişikliklerle birlikte çeşitli klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. Buna ek olarak fazla miktarda zorlanma halinde hastalık daha kısa zaman içerisinde de gelişebilmektedir.

1. Omuz-Boyun bölgesinde: Rotator cuff hastalığı, biceps tendinitler, servikal spondilozis, akromioklavikular eklem osteoartriti, servikal radikulopati, torasik outlet sendromu, servikobrakial ağrı sendromu, vb.

2. Üst ekstremitelerde: El-kol titreşimine bağlı hastalık, kol, dirsek ve bilekte tendinit, sinir sıkışmasına bağlı tablolar, karpal tünel sendromu vb.

3. Bel ve alt ekstremitelerde: Bel ağrısı, disk hernisi vb. (Bilir 2007).

Meslek Hastalıkları

Meslek hastalıkları tanısı meslek ile ilişkisi konusunda karar verebilmede temel nokta, bireyin çalışma öyküsünün iyi alınması ve bunun yanında fizik muayene ve laboratuar bulguları önemlidir. Ülkemizde Sosyal Sigortalar Sağlık İşlemleri Tüzüğünde 5 çeşit hastalık belirtmektedir:

A Grubu: Kimyasal maddelere bağlı hastalıklardır. (örn.; kurşun, kadmiyum ve civa zehirlenmesi)

B Grubu: deri hastalıkları: Mesleki etkenlere bağlı cilt kanserleri, bazı allerjik deri rahatsızlıklarıdır.

C Grubu: Tozlara bağlı: Örneğin; pnömokonyozlardır.

D Grubu: Biyolojik faktörlere bağlı: Bu grupta sağlık personelinde, tarım ve hayvancılıkla ilgili işlerde çalışanlarda meydana gelen bakteri, virüs, mantar ve protozoonlara bağlı hastalıklar bulunmaktadır.

E Grubu: Fiziksel faktörlere bağlı: Tekrarlı hareketler, zorlayıcı hareketler nedeniyle meydana gelen hastalıklardır.

Kas İskelet Sistemi Hastalıklarının Önlenmesi

İşveren ve çalışanların sorumluluklarının bilincinde olarak, etkin ergonomi programlarının oluşturulması ve düzenli bir şekilde yürütülmesi çok önemlidir. İş yerinde yapılması gerekenlerin yerine getirilmesi, risk analizlerinin ve analiz sonuçlarının gerçekçi bir şekilde değerlendirilmesi sonucu belirlenen risklerin kontrollerinin yapılması, hastalıklarının yönetimi ve konu ile ilgili eğitimlerin gerçekleştirilmesi ile istenmeyen durumların engellenmesi söz konusu olabilecektir. Önleme çalışmalarının basamakları;

- Yönetimdekilerin Sorumlulukları ve Çalışanların Katılımı
- Risklerin Değerlendirmesi
- Ergonomik Risk etmenlerinin Kontrolü
- Kas İskelet Sistemi Hastalıklarının Yönetimi
- Eğitim

Yasal Yönü

Bu konuda başta ILO (International Labour Organization-Uluslararası Çalışma Örgütü) Sözleşmeleri ve AB Direktifleri olmak üzere uluslararası mevzuat oldukça çeşitli ve kapsamlıdır. Bunların yanı sıra uluslararası standartlar da önem taşımaktadır (Önal 2007).

ILO sözleşmeleri;

127 nolu ILO sözleşmesi - Azami Ağırlıkla ilgili
148- Çalışma Ortamına ilişkin
155- İş Sağlığı ve Güvenliği
161- İş Sağlığı Hizmetlerine ilişkin
167- İnşaatta
184-Tarımda

Ergonomi ve/veya kas iskelet sistemi hastalıklarına özel olarak çıkarılan ancak oldukça kapsamlı konuları içeren *AB Direktifleri*;

• İş sağlığı ve güvenliği - 89/391/EEC
• Elle taşıma işlerinde - 90/269/EEC
• Sondajla maden çıkarılan işyerlerinde - 92/91/EEC
• Ekranlı çalışmada - 90/270/EEC
• Yapı işlerinde - 92/57/EEC
• İş Ekipmanları - 2001/45/EC, 95/63/EC
• Titreşim - 2002/44/EC
• İşyerinde kişisel koruyucu ekipman kullanımı - 89/656/ EEC ve - 89/686/EEC
• Yeraltı-üstü madenlerin - 92/104/EEC

Uluslararası Standartlar: EN ve ISO standartları şeklinde iki grup şeklinde ifade edilen, özellikle ergonomi ilkelerine yönelik düzenlemelerin olduğu standartlarda da bulunmaktadır.

Ülkemizde de; İSG ile ilgili 155 sayılı Sözleşme ve İş Sağlığı Hizmetleri ile ilgili 161 sayılı Sözleşme, TBMM'de (2004) onaylanarak Resmi Gazete'de yayımlanmış ve Yasal bir nitelik kazanmıştır.

Avrupa Birliği mevzuatını esas alan Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından yayımlanan İSG ile ilgili 21 yönetmeliğin 11tanesi ergonomi ilkelerine ilişkin düzenlemelerden oluşur. Bu yönde, çalışanların sağlık ve güvenliğini kas iskelet sistemi hastalıkları açısından koruma konusunda risklerin öngörülmesi, önlenmesi, bu risklerden korunma ve ergonomi eğitimi planlanmalarının yapılması konusunda işverenlere yükümlülükler yüklenmektedir. Çalışma alanında farklı yöntemler kullanılarak risk değerlendirmelerinin yapılarak alınacak önlemlerin belirlenmesi önerilmektedir (Önal 2007).

SONUÇ

Ergonomi, insan yetenekleri ve ihtiyaçlarıyla uyumlu verimli iş alanları, araç gereçlerin sağlanmasıyla ilgilenen, aynı zamanda üretken, güvenli ve konforlu insan kullanımına yönelik araç ve iş ortamlarının tasarımında insan davranışı, yetenekleri, sınırlamaları ve diğer özellikler hakkında bilgilerin araştırma alanıdır. Sağlık kurumları gibi stres ve riskin yoğun olduğu alanlarda çalışanların farklı hastalıklarla karşı karşıya kaldığı bir gerçektir. Bu konuda iş ortamlarının ergonomik açıdan gözden geçirilmesi çalışanların güvenli bir ortamda çalışabilmeleri ve meslek hastalıklarının önlenmesi konusunda çok önemlidir.

REFERANSLAR

1. Adje, M., Odebiyi, D. O., Okafor, U. A., & Kalu, M. E. (2019). Ergonomic principles in patient handling: Knowledge and practice of physiotherapists in Nigeria. *Work*, *64*(4), 825-832.
2. Akarsu H, Güzel M. Sağlık Sektöründe Tehlike ve Riskler. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Eğitim ve Araştırma Merkezi Yayını, (2016) Ankara
3. Aydemir, İ., Yaşar, G. Y. (2016). Ergonomik tasarımın sağlık çalışanları ve hasta güvenliğine etkisi. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, *3*(3), 174-184.
4. Bilir N. (2007) Mesleksel Kas İskelet Sistemi Hastalıkları, İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi, 34(7):10-14
5. Çağlayan, F. (2022). İnsan kaynakları yönetimi çerçevesinde, ergonomik çalışma koşullarının çalışan performansına etkisi: Fizyoterapistler üzerinde bir araştırma.
6. Edlich, R. F., Woodard, C. R., & Haines, M. J. (2001). Disabling back injuries in nursing personnel. *Journal of Emergency Nursing*, *27*(2), 150-155.
7. ISO, E. (2016). 6385: Ergonomic principles in the design of work systems. Published (Edition 3, 2016) CEN, Brussels.
8. Nicholson, A. S., & Ridd, J. E. (Eds.). (2014). *Health, safety and ergonomics*. Butterworth-Heinemann.
9. Nicholson, A. S., Ridd, J. E. (Eds.). (2014). *Health, safety and ergonomics*. Butterworth-Heinemann.
10. Önal B. (2007) Kas İskelet Sistemi Hastalıklarının Ülkemizdeki Durumu ve İlgili Yasal Düzenlemeler, İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi, 34(7):15-19
11. OSHA, 2000; Ergonomics, US Department of Labor Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (http://www.osha.gov/SLTC/ergonomics/, son erişim 05.10.2024)
12. Özcan E., Kesiktaş N. (2007) Mesleki Kas İskelet Hastalıklarından Korunma Ve Ergonomi, İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi, 34(7): 6-9
13. Özcan, E. (2002) "İşe Bağlı Bel Ağrısı", Özcan, E (Ed) Ayşegül, K (Yard.Ed), Bel Ağrısı, Tanı ve Tedavi", Nobel Kitabevi, 303-315
14. Schuchmann, J. H. (1996) "Occupational Rehabilitation", Braddom B.L (Ed) Physical Medecine and Rehabilitation, 938-954,W.B. Saunders
15. Shrivastava, S. R., Shrivastava, P. S., & Ramasamy, J. (2014). Application of principles of ergonomics in medicine. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *18*(2), 100.Sabuncu, 1997
16. Ülgüdür C., Dedeli Caydam Ö. (2020) Sağlık Profesyonellerinde Ergonomi Ve Kas İskelet Sistemi Sorunlarının Değerlendirilmesi, IDUHeS,; 3(1): 8-37
17. Violante, F., Kilbom, A., & Armstrong, T. J. (2000). *Occupational ergonomics: Work related Musculoskeletal disorders of the upper limb and back*. CRC Press.
18. Yararel, B. (2019). Ofis tasarımında ergonomik ve antropometrik etkenler. *Mimarlık ve Yaşam*, *4*(1), 141-153.

Pulmoner Ödem

Elif BAŞAĞAN MOĞOL
Fatma Nur KAYA

Prof.Dr.; Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon. basagan@uludag.edu.tr ORCID No: 0000-0003-3214-7528
Prof. Dr.; Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon. fnurk@ uludag.edu.tr
ORCID No: 0000-0002-2655-9844

ÖZET

Akciğer intertisyumunda ve alveoller içerisinde anormal ekstraselüler sıvı birikmesi olarak tanımlayabileceğimiz pulmoner ödem, akciğerlerde fizyolojik olarak ödem oluşumunu engelleyen mekanizmalarda görülen bozulmalar sonucunda ortaya çıkar. Bu koruyucu mekanizmalar; mekanizmalar Frank-Starling eşitliği, pulmoner kapiller endoteyal bariyer, alveoler-epitelyal bariyer ve lenfatik drenajdır. Transvasküler filtrasyon hızı lenfatik dreanjın üzerine çıktığı zaman akciğer ödemi oluşmaya başlar. İnterstisyel alanda sıvı artışı arttıkça pulmoner ödem başlar ve şiddetlenir. Sonuçta gaz değişimi ve akciğer mekanikleri bozulur. Patogenezine göre kardiyojenik ve non-kardiyojenik diye ayırabiliriz. Kardiyojenik pulmoner ödeme ile daha sık karşılaşırız. Semptomlarda bariz farklılık olmamakla birlikte temel mekanizmayı bilerek tedaviyi yönlendirmek gerekir. Bu ayrımı yapabilmek için kardiyak öykü ve tanı yöntemlerinden yararlanmamız gerekir. Bu patolojinin ortaya çıkmasına zemin hazırlayan pek çok faktör vardır. Radyolojik tanı yöntemleri ve laboratuvar ölçümleri yanı sıra hemodinamik incelemeler de gerekebilir. Özellikle tanı koymada zorluk yaşandığında pulmoner arter kapiller wedge basıncı ölçümü yol gösterici olabilir. Kardiyojenik pulmoner ödemde normalin üstünde değerler vardır. Non-kardiyojenik pulmoner ödemde, ödem sıvısındaki protein miktarı daha fazladır. Akciğer grafisinde kelebek veya yarası kanadı şeklinde bilateral simetrik opasitelerin görünümü tipik kabul edilir. Akciğer ultrasonografisinde B çizgilerinin varlığı ve sıklığı pulmoner ödem için spesifiktir. Kardiyojenik pulmoner ödemde BNP değeri çoğunlukla 100 mg/mL üzerindedir. Tedavide oksijen, diüretikler, nitratlar, inotroplar, mekanik hemodinamik destek ve mekanik ventilatör desteği yer alır. Periferik hipoperfüzyonu olan hastalarda inotropik ilaçlar zaman geçirmeden başlanmalıdır. Non invaziv ventilasyona erken dönemde başlamak solunum kaslarının yorulmasını önleyerek hem invaziv mekanik ventilasyona geçişi azaltır veya geciktirir hem de alveollerin kollabe olmasını engeller ve sıvının daha çabuk rezorbe olmasına destek verir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner Ödem; Kardiyojenik Pulmoner Ödem; Non-Kardiyojenik Pulmoner Ödem; Kalp Yetmezliği Komplikasyonları; ARDS; Negatif Basınçlı Pulmoner Ödem; Nörojenik Pulmoner Ödem.

PULMONER ÖDEM

Pulmoner ödem (PÖ) pulmoner kan basıncının artması ya da kapiller permeabilitenin bozulması ile akciğer intertisyumunda ve alveoller içerisinde anormal miktarda ekstraselüler sıvı birikmesi sonucu, alveolarda gaz değişiminin bozulması olarak tanımlanabilir. Bu süreçte solunum yetmezliği gelişebilir. Etiyolojisinde ya kardiyojenik patolojik bir süreç sonucu pulmoner dolaşımdaki

konjesyon ya da akciğer parankim hasarı ile oluşan kardiyojenik olmayan bir sorun vardır. Bir çok hastalık sürecinde karşılaşabileceğimiz bir durumdur bu nedenle altta yatan hastalıkları tanımak ve nedene yönelik tedavi uygulamak gerekir. Kardiyojenik kaynaklı pulmoner ödem akciğer parankim hasarına bağlı meydana gelen pulmoner ödeme daha fazladır.

Akciğerlerde Normal Sıvı Dengesi

Akciğerlerde ödem oluşumunu önleyen başlıca mekanizmalar:

1- Pulmoner kapiller endoteliyal bariyer
2- Akciğerin etkin lenfatik drenajı
3- Alveoler epitelyal bariyer

Kapiller endotel; vasküler yataktaki sıvı ve makromoleküllerin intertisyuma geçmesine engel olarak PÖ oluşumu önlenmektedir. Ancak akciğerdeki endotel sadece bazal membran üzerine oturmuş endotelden oluştuğundan sıvı geçirgenliği daha fazladır. Kapiller yataktan intertisyuma doğru olan bu sıvı geçişine 'Filtrasyon' denir. Filtrasyon Starling Yasası uyarınca kapiller ve intertisyel hidrostatik ve osmotik basınçlar arası dengeye göre oluşmaktadır. Filtrasyon miktarını belirleyen diğer faktörler; pulmoner endotelin toplam alanı ve kapiller endotelin sıvı geçirgenliğidir. Bu etki filtrasyon katsayısı (Kf) olarak ifade edilir. Kapiller endotelin protein geçirgenliğini ise yansıma katsayısı (σ) gösterir. Bu katsayı hiç geçirgenlik olmadığında σ=1, yüzde yüz geçirgenlik olduğunda σ=0'dır. Genelde σ=0.8-0.9 olduğu için pulmoner intertisyumda bir miktar protein bulunur.

Sıvı filtrasyonun formülü (Starling Eşitliği);

$$F = Kf\,[(P_{kapiller}-P_{intertisyel}) - \sigma(\pi_{plazma}- \pi_{intertisyel})]$$

$$P_{kapiller} = PCWP+0.4\,(PAP-PCWP)$$

Pulmoner intertisyel sıvıda plazmanın %60-70'i kadar albumin bulunmaktadır. İntertisyel hidrostatik basınca bağlı olarak sıvı geçişi de olacağından intertisyel onkotik basınç düşer ve geçiş normal şartlarda sınırlandırılır, ancak permeabilite bozulduğunda ödem artışı devam edecektir. Plazma onkotik basıncı (π_{plazma}), normalde ayakta 25 mmHg iken yatarken 20 mmHg'a düşer.

Pulmoner ödemi önleyen diğer bir mekanizma pulmoner lenfatik drenajdır. Akciğer lenfatik drenajı son derece düzenli ve farklı alternatifleri olan bir organdır. Kapiller endotelden intertisyuma sızan sıvı ve proteinleri saatte 20 ml hızla drene eder. Bu hız gerektiğinde 10 kata kadar çıkabilir.

Diğer bir koruma mekanizması normalde sıvı ve solutlerin geçişine izin vermeyen alveol epitelidir, bu sistem ile intertisyel ödem olsa bile alveoler ödem

gelişimi olmaz. Ancak intertisyel sıvı %35'den fazla artarsa bu özellik kaybolur ve alveol içine sıvı ve protein geçişi meydana gelir. Alveol içine geçen bu sıvı aktif rezorpsiyona uğradığından bir süre sonra alveol içindeki protein miktarı artar. Bu nedenle tanı ve tedavi takibinde alveol içi protein miktarının ölçümü yapılarak kullanılır.

Pulmoner Ödemin Patogeneze Göre Sınıflandırılması

1- Kardiyojenik Pulmoner Ödem (Hidrostatik PÖ, Yüksek basınçlı PÖ):
Kapiller hidrostatik basınç ($P_{kapiller}$) artışına bağlıdır, kapiller geçiş sağlamdır. Kalp yetmezliği veya aşırı sıvı yüklenmesinde izlenir.
2- Non-kardiyojenik Pulmoner Ödem (Permeabilite artışına bağlı PÖ, Düşük basınçlı PÖ):
Artmış Kf, azalmış σ veya π_{plazma}'ya bağlı oluşur. Alveolo-kapiller membran hasarı vardır. Akut akciğer hasarına yol açan nedenlerle oluşur.

PULMONER ÖDEM OLUŞUM MEKANIZMASI

Kardiyojenik Pulmoner Ödem

Hidrostatik pulmoner ödem olarak da adlandırılan kardiyak kaynaklı pulmoner ödem, proteinden fakir mayinin pulmoner interstisyum ve alveolar alana geçişi ile karakterizedir. Başlıca etiyolojik faktör, artmış sol ventrikül dolum basıncı sonucu, sol atriyal dolum basıncındaki hızlı ve ani bir yükselmedir. Bu durum non-kardiyojenik pulmoner ödem patofizyolojisinin tersidir, permeabilite artışına bağlı pulmoner ödem olarak da isimlendirilen non-kardiyojenik pulmoner ödemde primer etiyolojik faktör pulmoner endotelin geçirgenliğindeki artıştır. Sıvı transportu, pulmoner ven ve sol atriyum basıncındaki artışa bağlı olarak pulmoner kapiller basınçtaki yükselme nedeniyle gerçekleşir. Netice, protein açısından fakir sıvının pulmoner endotelden pulmoner interstisyuma ve alveolar boşluklara sızmasıdır ki, bu da difüzyon kapasitesinin azalmasına, hipoksiye ve solunum yetmezliğine yol açar. Kardiyojenik pulmoner ödemde transkapiller filtrasyondaki artış genellikle pulmoner kapiller basınçtaki artışa bağlanır, ancak kapiller duvar geçirgenliği de etkilenebilir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve renin anjiyotensin sisteminin devreye girmesi gibi kompanzasyon mekanizmaları taşikardiye ve sistemik vasküler dirençte (SVR) artışa neden olur. Taşikardi diyastol süresini kısaltarak sol ventrikülün dolumunu bozar. Yüksek SVR sol ventrikül *afterload'*unu (duvar stresi) arttırarak miyokardiyal oksijen talebini arttırır. Bu değişimler LV end-diyastolik basıncında daha çok artışa ve daha çok ödem oluşumuna yol açabilir. Pulmoner ödem hipoksiye yol açtığı ölçüde miyokardiyal fonksiyonda daha fazla kötüleşmeye de neden olabilir.

Bazı çalışmalar, akciğer kapiller basıncındaki ciddi artışların kapiller duvar geçirgenliğinin artmasına ve sonunda kapiller endotel ve/veya alveole-

epitel tabakadaki kan-gaz bariyeri yetmezliğine yol açabileceğini göstermiştir. Kapillerlerdeki bu aşırı stres yüksek geçirgenlikli ödem ve/veya alveoler hemoraji olarak da ortaya çıkabilir.

Kardiyojenik pulmoner ödem etyolojilerini değerlendirirken, pulmoner ödem ataklarına zemin hazırlayan süregelen kardiyak patolojileri, pulmoner ödemi tetikleyen unsurlardan ayırmak gerekir.

1- **Sistolik disfonksiyon**: Kardiyak debi düşüşüne yol açan sol ventrikül kontraktilitesinin bozulması, pulmoner ödemin en sık nedenlerinden biridir. Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, kapak hastalıkları, idiyopatik dilate kardiyomiyopati, toksinler, metabolik bozukluklar ve viral miyokarditler bu duruma yol açabilir.
2- **Diyastolik disfonksiyon**: Kompliyansın azalması ile diyastol sırasında ventriküler dolumu engelleyen bozulmuş relaksasyon anlamına gelir. Diyastolik disfonksiyonun en belirgin etkisi, sol ventrikül diyastolik sonu basıncının artmasıdır. Herhangi bir etiyolojiye bağlı sol ventrikül hipertrofisi veya hipertrofik ve restriktif kardiyomiyopatiler gibi kronik bozukluklar ve akut olarak miyokard iskemisi ya da akut hipertansif kriz ile tetiklenebilir.
3- **Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu:** Kritik aort stenozu, hipertrofik kardiyomiyopati, ciddi hipertansif kriz nedeniyle olabilir.
4- **Mitral stenoz:** Kronik atriyal çıkış obstrüksiyonu, normal veya düşük sol ventrikül dolum basınçlarında bile sol atriyum basıncının yükselmesine neden olur. Yavaş progresyon gösteren stenoza karşı oluşan basınç artışına adaptasyon gelişir. Bu nedenle hafif ve orta şiddetteki stenozlu hastalar asemptomatik seyreder. Ancak kalp hızı artışı veya diyastolik dolum zamanının azalması sol atriyum basıncında ani artışa yol açarak pulmoner ödeme neden olabilir.
5- **Renovasküler hipertansiyon**: Renal arter stenozuna bağlı hipertansiyonlarda görülebilir. Özellikle bilateral renal arter stenozonda ani pulmoner ödem daha sık görülür. Bu durum 'Pickering sendromu' olarak adlandırılmıştır.

Non-kardiyojenik Pulmoner Ödem

Düşük basınçlı pulmoner ödem olarak da bahsedilen non-kardiyojenik pulmoner ödem, alveollerde protein ve mayi birikiminden sorumlu olan pulmoner kapiller basınç artışı haricindeki unsurların sebep olduğu çeşitli bozukluklardan kaynaklanır. Kardiyojenik ve non- kardiyojenik nedenleri ayırmak her zaman imkan dahilinde olmayabilir, çünkü klinik sendrom birkaç farklı bozukluğun bir kombinasyonu şeklinde varlık gösterebilir. Ancak ayırıcı tanıyı yapmak önemlidir, çünkü tedavi altta yatan patofizyolojik mekanizmalara bağlı olarak önemli ölçüde değişir. Non-kardiyojenik pulmoner ödemde, transkapiller filtrasyonda artış için en çok görülen mekanizma, kapiller geçirgenlikteki artıştır. Bu kapiller

geçirgenlikteki artışta, akciğer mayisinin birikme sürati kısmen lenf damarlarının aşırı sıvıyı uzaklaştırma performansı ile ilişkilidir. Non-kardiyojenik pulmoner ödem, kardiyojenik bir etiyolojiden (yani pulmoner arter wedge basıncı ≤18 mmHg) şüphelendirecek hemodinamik delil olmadan, alveoler sıvı birikiminin radyolojik kanıtının varlığıyla klinik olarak tanımlanır. Alveoler boşlukta biriken sıvı ve protein gaz değişiminde azalmaya, hipoksemiye ve nefes darlığına yol açar. En önemli nedeni akut respiratuvar distres sendromudur (ARDS). Daha nadir olarak da nörojenik ve yüksek irtifaya bağlı olarak görülebilir. Ayrıca pulmoner emboli, eklampsi, akut böbrek yetmezliği veya opioid *overdodse*'u nedeniyle de gelişebilir ancak sadece hipoalbüminemi pulmoner ödeme yol açmaz. Bu olgularda alveoler-kapiller membran hasar görür ve sızdırır, bu da intravasküler boşluktan interstisyel boşluğa su ve proteinlerin daha fazla hareket etmesine olanak tanır. Çoğu hastada, interstisyumdaki protein konsantrasyonu plazma değerinin %60'ını aşar. ARDS enfeksiyon, toksisite, travma, yanık, aspirasyon, radyasyon pnömonisi, dissemine intravasküler koagülopati, hipersensitivite pnömonisi, pankreatit, ilaçlara bağlı, boğulma, negatif basınç, emboli ve multipl transfüzyon gibi birçok hastalıkta görülebilir.

Sepsis ya da iskemiye bağlı sitokinlerin (interlökin-1, interlökin-8 ve tümör nekroz faktörü gibi) salınımı, kısmen nötrofillerin eklenmesi ile pulmoner kapiller geçirgenliğin artmasında önemli bir rol oynayabilir. ARDS'nin başlangıcı genellikle tetikleyici olaydan sonraki ilk iki saat içindedir, ancak bu bir ila üç güne kadar gecikebilir. Göğüs radyografisinde genellikle bilateral alveolar dolgunlukta hızlı ilerleme olur. Kardiyojenik pulmoner ödemden ve diğer akciğer hastalıklarından ayırt edilmelidir. Ödemin oluşum mekanizması ayırt edilemiyorsa, pulmoner arter kateteri yerleştirilmelidir. Onsekiz mmHg'den düşük pulmoner arter wedge basıncı, akut akciğer hasarına bağlı ödemi destekler. Bazı durumlarda hatalı değerlendirme yapılabileceği de unutulmamalıdır, örneğin miyokard iskemisi ani ama geçici sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı pulmoner ödeme neden olabilir ama ventrikül çabuk toparlarsa pulmoner basınç normal olarak ölçülebilir. Bu nedenle de yanlışlıkla ARDS olarak değerlendirilebilir. Diğer yandan artmış pulmoner arter basıncı ARDS'yi de tamamen dışlayamaz çünkü ARDS'li hastaların %20'sinde eş zamanlı sol ventrikül disfonksiyonu görülebilir. Eğer sıvı kısıtlanmasından ve wedge basıncının normale dönmesinden sonra, 24-48 saat içinde pulmoner infiltrasyon ve hipoksemi belirgin şekilde düzelmezse, akut akciğer hasarının kardiyojenik ödemle birlikte bulunduğunu düşünebiliriz. ARDS için spesifik bir tedavi yoktur. Klinik yönetim, altta yatan hastalığın tedavisi ve akut akciğer hasarının düzelmesini beklerken hücresel ve metabolik fonksiyonu sürdürmek için destekleyici önlemleri içerir. Ölüm nedeni genellikle çoklu organ yetmezliğidir,

Negatif basınçlı pulmoner ödem:

Postoperatif dönemde laryngospazm veya üst havayolu obstrüksiyonuna bağlı gelişir. Genel anestezi uygulanan entübe hastalarda %0,05-0,1 oranında görülebilir. Obezite, kısa boyun, obstruktif uyku apnesi olan, akromegali ve KBB ve göğüs cerrahisi operasyonu uygulanan hastalar risk altındadır.

Etyolojide revers valsalva olarak tanımlanan 'Müller manevrası' suçlanmıştır. Glottis kapalı iken güçlü inspirasyona bağlı gelişen negatif intratorasik basınç ile sağ kalbe dönen kan artar ve pulmoner vasküler yatakta ani vazodilatasyon olur. Ardından intertisyel alanda artan negatif basınç nedeniyle sıvı intertisyuma geçer. Klinikte akut solunum yolu obstrüksiyon bulguları gösteren hastalarda gaz değişiminin bozulmasına bağlı hipoksemi gelişir. Aktive olan kaskat nedeniyle salınan katekolaminler, sistemik ve pulmoner hipertansiyona yol açar ve buna bağlı afterload artışı nedeniyle transkapiller sıvı geçişi artar. Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon bulgularına rastlanır. Nadir de olsa bulgular iki ila oniki saat gibi geç ortaya çıkabilir.

Tedavide; diüretikler, bronkodilatatörler ve mekanik destek uygulanır. Çoğu hastada bu durum kısa sürede düzelir.

Nörojenik pulmoner ödem

Kafa travması, intrakraniyal cerrahi, subaraknoid kanama, grand mal epilepsi atağı, intraserebral hemoraji ve elektrokonvülzif tedavi gibi birçok nörolojik patoloji ve girişimden sonra görülen pulmoner ödemdir. Bu hasarlara bağlı aşırı artan sempatik aktivite ve katekolamin dalgalanması kan akımını sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma doğru kaydırır ve sol atriyum ve pulmoner kapiller basınç artşına neden olur. Pulmoner kapiller kaçakta katkı sağlayan mekanizmalar arasında basınca bağlı mekanik hasar ve sinir sisteminin kapiller geçirgenlik üzerindeki doğrudan kontrolü de sayılabilir. Dakikalar içinde oluşabileceği gibi, saatler veya günler içinde de gelişebilir. Semptom ve bulgular pulmoner ödeme bağlıdır, bilateral veya unilateral opasiteler ve normal boyutta kalp gölgesi izlenir. Hızlı gelişir, çoğu zaman fark edilmeden de düzelir. Ayrıcı tanıda sol atrial basınç artışının eşlik etmediği alveoler ödem bulgularının yanında santral sinir sistemi hasarının olması önemlidir. Tedavide destekleyici yaklaşımın dışında kafa içi basıncı düşürmeye yönelik yaklaşımlar önem taşır.

TANI

Anamnez

Anemnez özellikle akut solunumsal hastalıklardan ayırır, pulmoner ödemin etyolojisi ve tipi hakkında bilgi verir. Öksürük, dispne, periferik ödem, yorgunluk, takipne ve yardımcı solunum kaslarını kullanımı vardır. Öyküde ortopne ve paroksismal nokturnal dispne en spesifik bulgulardır. Bazı hastalarda, özellikle yaşlı kalp yetmezliği olan hastaların üçte birinde *wheezing* izlenir. Buna dispne ve ciddi hiperkapni eşlik eder. Taşikardi ve hipotansiyon gelişimine bağlı organ perfüzyon bozuklukları görülebilir.

Fizik Muayene

Akut pulmoner ödem gelişen hastalarda dispne, ortopne, kanlı-köpüklü balgam, siyanoz, taşipne ve taşikardi izlenir. Kronik tiplerde sadece öksürük ve yorgunluk olabilir. Oskültasyonla özellikle alveoler ödem varlığında bilateral bazallerde veya diffüz olarak ral, ronküs ve *wheezing* duyulur.

Primer nedene yönelik fizik muayene bulguları da (örneğin kardiyak yetmezlikte; S_3, valvuler üfürümler, kardiyomegali, aşırı narkotik kullanımında; miyozis ve hipoventilasyon) eşlik eder.

Volüm durumu değerlendirilmelidir.

Tetkikler

1- EKG: Eşlik eden hastalıklara ait bulguların yanı sıra kalp yetmezliği bulguları da görülebilir. Subendokardiyal iskemi (artmış duvar gerilimi), sempatik aktivite artışı ve altta yatan miyokardial hasar hakkında bilgi verebilir.

2- Akciğer Grafisi:
- Apikal loblarda vaskülarizasyon artışı (ayakta ve derin inspirasyonda daha belirgindir ve kronik kalp yetmezliğinde daha çok beklenir).
- İnterlobuler septalardaki kalınlaşmaya bağlı septal çizgiler veya Kerley çizgileri, kalınlaşmış fissürler ve bronş duvarları, belirgin damar yapıları, plevral effüzyon izlenir.
- İnterstisyel ödeme bağlı bazal ve peri-hiler bölgede buzlu cam görüntüsü
- Alveolar ödeme bağlı bilateral simetrik bazal ve/veya santral dağılımlı (kelebek veya yarasa kanadı görüntüsü) düzensiz opasiteler
- Kardiyomegali ve vasküler pedikülde genişleme (> 38-58 mm).

Radyolojik görüntüler hidrostatik pulmoner ödemde 12-24 saat sonra başlarken, permeabilite artışı olanlarda daha geç ortaya çıkar. Permeabilite artışına bağlı pulmoner ödemde bilateral, düzensiz dağılmış, periferik yerleşimli, yama tarzı infiltrasyonlar vardır. Vasküler pedikül genişliği ve kalp boyutları normaldir, plevral effüzyon nadirdir, Kerley çizgileri görülmez. Ayrıca primer nedene

yönelik bulgular da beklenir.

3- Akciğer dokusunun ultrasonografi ile değerlendirilmesi :

Akciğer dokusu konveks ve lineer problar ile B-Mod kullanılarak değerlendirilir. Tanı güvenilirliği değerlendirmesinde ultrasonografi %95, oskültasyon %55 ve akciğer grafisi %72 olarak değerlendirilmiştir.

Akciğer ultrasonografisinde, anterior ve lateral duvarlara bakılır;

- Akciğer kayması (Lung sliding): 'Sea shore sign'
- Akciğer pulsu (Lung pulse)
- Akciğer noktası
- B-çizgileri: Vertikal artefakt. Akciğerdeki sıvının yol açtığı akustik lens efektine bağlıdır. Alveoler ödem göstergesidir. Tanıda multipl, homojen ve yanyana B- çizgileri (>3 interkostal aralıkta) olmalıdır. B-çizgi sayısı NT-ProBNp ile korele bulunmuştur. Lokalize ve unilateral B-çizgileri; pnömoni ve akciğer kontüzyonu ve atelektazide görülür.
- Reverberasyon artefaktı: A-çizgileri artefaktıdır. Alveoler ödem ve subplevral konsolidasyonda izlenmez.
- Plevra arası sıvı birikimi
- Subplevral akciğer konsolidasyonu kullanılır.

'BAT SİGN': İki komşu kaburga ve onların arasındaki plevra görüntüsü. Akciğer grafisinde 100-300 ml olduğunda ancak görülen plevral sıvı, ultrasonografi ile 50 ml bile olsa izlenebilir.

4-Laboratuar bulguları:

a. Arteriel kan gazı ve periferik oksijen saturasyonu

b. Tam kan sayımı: Anemi ve enfeksiyon açısından

c. Biyokimya: Renal durum değerlendirme ve sağ venöz konjesyonun etkileri açısından.

d. Kardiyak enzimler: Miyokardiyal hasar durumunu değerlendirmek için.

e. Pulmoner ödem sıvısında protein miktarı: Ödem sıvısı protein içeriğinin plazma protein içeriğine oranına bakılır. Bu oran hidrostatik PÖ'de <0.5 iken permeablite artışına bağlı PÖ'de >0.6'dır. Takipte protein oranı artışı alveoler rezolusyonu gösterir.

f. Beyin tipi natriüretik peptid (BNP), kardiyak hacim ve basınçlardaki artışa bağlı oluşan gerilmeye cevap olarak sol ventrikül kardiyak miyositlerince salgılanır. Artan BNP seviyeleri, sol ventrikül end diyastolik basıncı ve pulmoner oklüzyon basıncı ile ilişkilidir ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda saptanabilir. 100 pg/ml'den daha düşük BNP sonuçları kalp yetmezliği ihtimalinin daha az olduğunu, 500 pg/ml'den yüksek seviyeler ise kalp yetmezliği olasılığının yüksek olduğunu gösterir. 100 ile 500 pg/ml arasındaki düzeyler kalp yetmezliğinin tanısına yardımcı olmaz ve sıklıkla kritik hastalarda görülür.

5- Hemodinamik Ölçümler:

a. Ekokardiyografi: Doppler eko ile kalp yetmezliği sınıflandırılır. Ventrikül fonksiyonuna bakılarak yetmezliğin tipi (sistolik/diastolik), şiddeti ve nedeni değerlendirilir, sağ atrial ve pulmoner basınç değerlendirilir.

b. Pulmoner kapiller wedge basıncı: Ölçümü rutin değildir. Endikasyonları:
   - Hemodinamik veriler net değilse,
   - Ciddi solunum yetmezliği olan hastalar
   - Persistan semptom gösteren hastalar: Tedaviye rağmen bozulan renal fonksiyon, parenteral inotrop tedavisi gerektiren ve *assist device* veya kalp transplantasyon planlanan hastalar.

Kardiyojenik pulmoner ödemde artmıştır (>18 mmHg). Pulmoner kapiller wedge basıncı ölçülerek pulmoner kapiller basınç hesaplanabilir.

$$P_{kapiller}=PCWP+0.4\ (PAP-PCWP)$$

c. Kalp debisi: Kardiyojenik tipte düşük iken diğer tipte normaldir.
d. Anjiografi: Akut koroner sendroma bağlı gelişen patolojilerde faydalıdır.

6- Ekstravasküler Akciğer Sıvısı (EVLW) Ölçümü

Ekstravasküler akciğer sıvısı miktarının tesbiti tanı ve tedavinin monitorizasyonu için gereklidir. Bu amaçla kullanılan termal boya dilusyonu, çift boya dilusyonu, tomografi, magnetik rezonans, pozitron emisyon tomografisi gibi pahalı, pratik olmayan veya invaziv yöntemler vardır. Günlük pratikte akciğer grafisi, kan gazları, pulmoner kapiller wedge basıncı ve akciğer ultrasonografisi gibi daha pratik uygulamalar ile de indirekt bilgi alınabilmektedir.

KLİNİK SEYİR

Kardiyojenik PÖ'de diüretik tedaviye iyi yanıt alınırken, non-kardiyojenik tipte yanıt daha uzun zamanda alınabilir.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda pnömoni, pulmoner emboli, havayolu hastalıkları veya obstrüksiyonu düşünülmelidir.

TEDAVİ

Daha çok destekleyici ve primer nedene yönelik tedavinin ivedilikle başlanması önemlidir.

1- Doku hipoksisinin tedavisi: Hastanın durumuna göre maske ile O_2 tedavisi ile başlanabilir, CPAP ve BİPAP gibi noninvaziv ventilasyon (NİV) desteğine gerek görülebilir. NİV ile kardiyojenik pulmoner ödemde alveoler kollaps önlenir, intraalveoler sıvı rezorbsiyonu artar, pulmoner kompliyans düzelir ve havayolu basınçları düşer. BİPAP, CPAP'a göre daha etkin bir şekilde solunum işini azaltır. Bu etkileri ile hastane mortalitesi ve entübasyon oranı azalır. ARDS'de ise erken entubasyon ve PEEP tedavisi planlanır. PEEP oksijenasyonu düzelttiği gibi alveoler ödemi azaltır, preloadu azaltır, ancak EVLW'sını artırır. Diüretikler, inotroplar ve uygun sıvı tedavisinin yanı sıra O_2 tüketiminin azaltılmasına yönelik önlemler alınmalıdır.

Kardiyak PÖ'de EVLW'de azalma için kardiyak kontraktilite artırılıp, preload ve afterload kalp debisini etkilemeyecek şekilde azaltılır.

2- Kapiller Hidrostatik basıncın azaltılmasına yönelik tedavi:

İnotropik destek: Sıvı replasmanına, diüretik ve vazodilatör tedaviye refrakter konjesyonu ve/veya pulmoner ödemi olsun ya da olmasın periferik hipoperfüzyonu olan hastalarda endikedir, ESC: Tedavi öneri sınıfı IIa, Kanıt düzeyi C

a- Dopamin: Hipotansif ve PCWP'si nispeten normal olan hastalara verilir, çünkü pulmoner venöz kontraksiyon etkisi ile EVLW'yi azaltır.

b- Dobutamin: Kalp debisi düşük, PCWP'si yüksek hastalarda tercihtir.

c- Sol kalp yetmezliği varsa digitalizasyon eklenir.

Sempatomimetikler

- Beta adrenerjik agonistler (Dobutamin, Dopamin)
- Katekolaminler (Epinefrin, Norepinefrin)
- Fosfodiesteraz inhibitörleri
- Amrinon, Milrinon, Enoksimon, Piroksimon
- Ca^{+2} duyarlaştırıcı ajanlar
- Levosimendan

3- Diüretikler: İntravasküler volümü azaltırlar.

4- Afterload azaltılmalı: Sistolik KB'ı yüksek hastalarda nitrogliserin infüzyonu(10-30 mcg/dk)

5- Morfin Sülfat: Arteriel ve venüllerde vazokontriksiyon yaparak preload, afterload ve O_2 tüketimini azaltır.

6- Aminofilin: Bronkodilatasyon ve sodyum atılımı etkileri vardır.

7- Hemofiltrasyon

8- Enflamatuar yanıtın modülasyonu: Özellikle permeabilite artışına bağlı pulmoner ödemde

9- **Nesiritid:** Rekombinant BNP'dir. Akut kalp yetmezliğinde kullanılan kuvvetli bir vazodilatatördür.

10- **Serelaxin:** Relaxin reseptor üzerinden etki ederek sistemik vaskuler resistansı azaltır, böylece vasodilatasyon meydana getirir.

11- **Clevidipine:** Tedavide yeni kullanılmaya başlanan çok kısa etkili kalsiyum kanal blokeri ilaçlardandır. Umut vaat eden sonuçlar elde edilmiştir.

Kardiyojenik pulmoner ödemde mortalite %17 iken non-kardiyojenik pulmoner ödemde altta yatan hastalığın özelliğine bağlı olarak %40 ile %70 düzeylerindedir. Bu nedenle tanı ve tedavinin uygun şekilde yapılması bu hastalarda çok önemlidir.

SONUÇ

Pulmoner ödem, klinikte daha çoğunlukla kardiyojenik kaynaklı olarak karşımıza çıkmaktadır. Pek çok kronik kalp patolojilerinin akut alevlenme tablolarına eşlik edebilir. Altta yatan kardiyak hastalıkların tedavisi ya da stabilize edilmeleri gerekmektedir. Hastalarda klinik olarak şiddetli dispne, pembe köpüklü sekresyon, solunum güçlüğü görülür. Tanı koymak için genellikle klinik muayene ve akciğer grafisi yeterli olmaktadır ancak altta yatan nedeni saptamak için EKG, kardiyak biyomarkerlar, ekokardiyografi yapılmalıdır. Nedene yönelik tedavi esastır. Destek tedavide eksik bırakılmamalıdır. Oksijen tedavisi mutlaka başlanmalıdır eğer gerekliyse en kısa zamanda non-invazif ventilasyona geçilmelidir. Alveollerin kollabe olmasını önler, intra alveolar sıvı rezorbsüyonunu hızlandırır, pulmoner kompliyans düzelir ve havayolu basıncı azalır. Ancak NİV yeterli olmuyorsa gerekirse trakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon desteği kullanılmalıdır.

REFERANSLAR

Malek, R. ve Soufi, S. (2024). *Pulmonary edema*. Treasure. Island (FL): StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557611/ adresinden 20 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Zanza, C.; Saglietti, F.; Tesauro, M.; et al. (2023). Cardiogenic Pulmonary Edema in Emergency Medicine. Advances in respiratory medicine, 91(5), 445-463.

Garan, AR; Colucci, WS ve Dardas, TF. (2024). Pathophysology of cardiogenic pulmonary edema – UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/pathophysology-of-cardogenc-pulmonary-edema adresinden 4 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Givertz, M.M. (2024) Noncardiogenic pulmonary edema – UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/noncardogenc-pulmonary-edema adresinden 4 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Wimple, M.; Hallman, M. ve Luks, A.M. (2024). Neurogenic pulmonary edema – UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/neurogenc-pulmonary-edema adresinden 4 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Anestezi Yönetimi

Fatma Nur KAYA[1]
Elif BAŞAĞAN MOĞOL[2]

1- Prof Dr. ; Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anbilim Dalı . fnurk@uludag.edu.tr. ORCID No: 0000-0002-2655-9844
2- Prof. Dr.; Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anbilim Dalı . basagan@uludag.edu.tr ORCID No: 0000-0003-3214-7528

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), üst solunum yolunun tekrarlayan tıkanmaları sonucu uyku sırasında ortaya çıkan apne ve hipopne ile karakterize bir hastalıktır. Genel popülasyonda prevalansı %2 ile %25 arasında izlenmektedir. OSAS insidansı, cerrahi hastalarda çok daha yüksektir ve ameliyatın türüne bağlıdır. Artmış peroperatif morbidite ile ilişkili olan OSAS'ın preoperatif dönemde tanılanması, risk şiddetinin belirlenmesi ve hasta optimizasyonun sağlanmasının yanı sıra multimodal yaklaşımla anestezi ve analjezi yönetiminin planlanması, olası kardiyopulmoner komplikasyonların önlenmesinde oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apnesi, anestezi, sedasyon, preoperatif tarama, perioperatif komplikasyon.

Anahtar Kelimeler:

OBSTRÜKTIF UYKU APNE SENDROMU

Tanımlama

Uyku bozuklukları arasında en sık görülen Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), üst solunum yolunun tekrarlayan tıkanmaları sonucu uyku sırasında ortaya çıkan apne ve hipopne ile karakterize bir hastalıktır.

Epidemiyoloji

Klinik veriler, OSAS'nin yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Genel popülasyonda sıklık %2 ile %25 arasında izlenmektedir. Orta-ileri düzey OSAS, erkeklerde %13, kadınlarda %6 oranında görülmektedir. OSAS prevalansı cerrahi hastalarda çok daha yüksektir ve ameliyatın türüne bağlıdır. Obezite cerrahi popülasyonunda prevalans >%70 olarak gözlenmektedir. Çocuklarda ise genellikle %1-4 oranında görülmekte ve çoğunlukla adenoid ve tonsil hipertrofisi ile ilişkilendirilmektedir.

Patofizyoloji

Temel sorun, üst hava yolunun fonksiyonel daralması veya kapanmasıdır. Bu durumundan sorumlu ana faktörler:

- Yumuşak damak hipertrofisi, tonsil büyümeleri ve mikrognati/ retrognati gibi anatomik anomaliler
- Nöromusküler tonus kaybına bağlı uyku sırasında faringeal kas tonusunda azalma
- Artmış negatif basınç: inhalasyon sırasında üst hava yolunda oluşan negatif basınç nedeniyle daralma

Bu mekanizmalar sonucunda hipoksemi ve hiperkapni gelişir. Sonuç olarak da sempatik aktivite artışı, uyku bölünmeleri ve kardiyovasküler sorunlar ortaya çıkar.

Risk faktörleri

OSAS gelişiminde çeşitli anatomik, genetik ve çevresel faktörler rol oynar:

- Obezite: OSAS için en önemli risk faktörlerinden biridir. Özellikle boyun çevresinde yağ birikimi, üst solunum yolunun daralmasına neden olur.
- Üst solunum yolu anatomisi: küçük çene yapısı, büyük bademcikler veya geniş dil, OSAS riskini artırabilir.
- Yaş ve cinsiyet: erkeklerde ve yaşlı bireylerde daha sık görülür.
- Sigara, alkol ve sedatif kullanımı: faringeal kas tonusunu azaltarak üst solunum yolunun kollapsına yol açar.

Eşlik eden klinik durumlar

- Faringeal obstrüksiyon (tonsil ve adenoid hipertrofisi)
- Nazal obstrüksiyon (septum deviasyonu)
- Endokrin ve metabolik hastalıklar (cushing, hipotiroidi)
- Kraniofasial anormallikler (down sendromu, akondroplazi)
- Nöromuskuler hastalıklar (serebral palsi)
- Depo hastalıkları (mukopolisakkaridozlar)

Potansiyel klinik komplikasyonlar

Tanılanmamış ve sonuçta tedavi edilmemiş OSAS, ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Potansiyel klinik sonuçlar arasında;

- Nöropsikoljik komplikasyonlar: uyku hali, konsantrasyon bozukluğu, unutkanlık, dalgınlık, dikkatte azalma, depresyon, bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve baş ağrısı
- Kardiyavasküler riskler: kalp yetmezliği, aritmi, hipertansiyon
    - Solunum komplikasyonları: solunum yetmezliği
    - Endokrin riskler: diyabete yatkınlık
    - GİS komplikasyonları: gastroözafagial regürjitasyon sayılabilir.

Klinik semptomplar

OSAS semptomları hastanın yaşam kalitesini ve sosyal fonksiyonlarını anlamlı ölçüde etkiler. Bu semptomlar gece ve gündüz olmak üzere iki grupta toplanabilir:

1-Gece semptomları

- Gürültülü horlama
- Uykuda nefes durmaları (tanıklı apne)

- Uykusuzluk veya uyku bölünmeleri
- Noktürnal Poliüri
- Gece Terlemesi

2-Gündüz semptomları:

- Aşırı gündüz uykululuğu
- Sabah baş ağrısı
- Konsantrasyon bozukluğu ve unutkanlık

Tanı

OSAS tanısında kullanılan yöntemler;

- Klinik tanı; klinik belirtiler üzerinden gider.
  Evde Uyku Testleri; düşük maliyetli ve daha kolay ulaşılabilir bir alternatiftir. Hafif-orta düzey OSAS şüphelerinde kullanılabilir.
- Rayolojik tanı; sefalometri, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans bu görüntüleme yöntemleri arasında yer almaktadır.
- Endoskopik tanı; Nazofaringoskopi ve Polisomnografi (PSG) başlıcalarıdır.

PSG, en kesin tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Uyku sırasında fizyolojik parametrelerin ölçümünü sağlar ve uyku yapısını, solunum fonksiyonlarını, kardiyovasküler aktiviteyi ve kas hareketlerini inceler.
PSG sırasında eş zamanlı kaydedilen biyofizyolojik parametreler:

- EEG (Elektroensefalografi): Beyin dalgalarının kaydedilmesiyle uyku evreleri ve yapısı değerlendirilir.
- EOG (Elektrookülografi): Göz hareketlerinin kaydı, hızlı göz hareketleri (REM) ve diğer uyku evrelerini belirler.
- EMG (Elektromiyografi): Çene, bacak veya diğer kaslardaki kas aktivitesi ölçülerek hareket bozuklukları tespit edilir.
- ECG (Elektrokardiyografi): Kalp ritmi ve kardiyak anormallikler incelenir.
- Solunum Akımı ve Efor: Burun ve ağızdan hava akımı sensörleri, göğüs ve karın efor bantları ile solunum hareketleri ölçülür.
- Oksijen Satürasyonu: Oksimetre ile kandaki oksijen seviyeleri takip edilir.

Saatteki apne ve hipopne sayısı, apne hipopne indeksi (AHI) olarak tanımlanır. Değere göre OSAS'ın şiddeti evrelendirilir (Tablo 1):

Tablo1: Apne-hipopne indeksi (AHİ)'ne göre ASOS'nun şiddetinin belirlenmesi.

ASOS derecesi	Yetişkin AHİ	Çocuk AHİ
Basit horlama	<5	0
Hafif	5-15	1-5
Orta	15-30	6-10
Ağır	>30	>10

Tedavi

1. Yaşam tarzı değişiklikleri:
   - Kilo verme: VKİ'de %10 azalma, AHİ'de %20-30 iyileşme sağlayabilir.
   - Uyku vozisyonu terapisi: sırt üstü yatışın engellenmesi.
   - Alkol ve sedatiflerden kaçınma: farinks tonusunu korumak.

2. Pozitif hava yolu basıncı (PAP) Terapisi:
OSAS için altın stardart tedavi yöntemi PAP tedavisidir. CPAP/BBAP, solunum yolunu açık tutarak apne epizodlarını ortadan kaldırır. Uyku kalitesini ve gündüz fonksiyonlarını iyileştirir.
3. Oral aygıtlar:
Mandibular ilerletme cihazları: hafif-orta düzey OSAS'da kullanılabilir. Alt çeneyi ileri pozisyonda tutarak hava yolunu açık tutar.
4. Cerrahi tedavi:
   - Uvulopalatofaringoplasti: yumuşak damak dokularının yeniden şekillendirilmesi
   - Maksillomandibular ilerletme: anatomik darlıkların düzeltilmesi
   - Hipoglossal sinir stimülasyonu: dil kas tonusunu artar.

ANESTEZI YÖNETİMİ

Perioperatif dönem neden önemli?

Perioperatif dönemde sedasyon, inhalasyon anestezisi ve opioid uygulaması ile faringeal kollapsın arttıdığı, ventilatuar yanıtın azaldığı ve perioperatif dönemde OSAS'ın kötüleşmesine yol açarak derlenmeyi bozduğu gösterilmiştir. Ayrıca beraberinde; hipoksemi, kardiyak aritmi ve postoperatif komplikasyon riski artmaktadır.

Preoperatif tarama

Hastaların çoğu OSAS tanısı almadan ameliyata geldiklerinden riskler beklenenden yüksektir. Perioperatif morbidite de artış ile yakın ilişkisinden dolayı, ulusal ve uluslararası birçok Anestezi derneği ve geliştirdikleri kılavuzlar, OSAS taramasının standart anestezi öncesi değerlendirmenin bir

parçası olması gerekliliğini vurgulamaktadır. Preoperatif taramada kullanılan "OSAS Tarama Anketleri" arasında en sıklıkla kullanılanları;

- STOP-Bang Anketi
- Berlin Anketi
- Epworth Uykululuk Ölçeği'dir.

STOP-Bang Anketi; ilk kez 2008 yılında tanımlanan, 2014-2015 yılında revize edilen bir skorlama sistemidir. Anket, horlama, yorgunluk, boyun çevresi, kan basıncı, yaş, vücut kitle indeksi ve cinsiyet gibi sekiz faktör içerir. Her bir faktör için evet veya hayır cevabı verilir. "Evet" cevapları 1 puan, "hayır" cevapları ise 0 puan olarak değerlendirilir. Toplam puan 3 veya daha az ise düşük riskli, 4 veya daha fazla ise yüksek riskli olarak kabul edilir. Anketin ismi de bu değerlendirilen sekiz faktörün baş harflerinden oluşmaktadır:
S: Snore (Horlama)
T: Tired (Yorgunluk)
O: Observed (Gözlenen solunum durması)
P: Pressure (Kan basıncı)
B: Body mass index (VKİ)
A: Age (Yaş)
N: Neck circumference (Boyun çevresi)
G: Gender (Cinsiyet)
Berlin Anketi; OSAS için risk faktörlerini taramada kullanılan, pratik ve kolay uygulanabilir bir anket formudur. İlk olarak 1996 yılında Berlin'de düzenlenen bir uluslararası konferansta tanımlanmış ve uyku apnesi riski taşıyan bireylerin belirlenmesinde kullanılmıştır. Anket, birinci kategoride uyku ve horlamayı, ikinci kategoride gündüz aktivitesini ve üçüncü kategoride ise komorbiditeyi, toplamda 10 soru ile sorgular. İki veya daha fazla kategori yüksek risk grubuna girerse birey OSAS açısından riskli kabul edilir. Tek kategori yüksek risk grubuna girerse kişi düşük risk olarak değerlendirilir.
Epworth Uykululuk Ölçeği; basit bir değerlendirme anketi olup, ilk kez 1991 yılında ileri sürülmüş ve OSAS hastalarında da skorunun normal kişilerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bireylerin günlük yaşam aktiviteleri sırasında uykuya dalma ihtimallerini değerlendirmek için tasarlanmıştır. toplamda 8 soru içerir. Her bir soru, kişinin belirli durumlarda uykuya dalma ihtimalini 0'dan 3'e kadar derecelendirmesini ister:
0: Hiç uyumam
1: Az ihtimalle uyurum
2: Orta derecede ihtimalle uyurum
3: Yüksek ihtimalle uyurum

Değerlendirilen durumlar:

- Oturup kitap okurken
- Televizyon izlerken
- Toplantıda veya sinemada gibi oturarak pasif dinlenme durumlarında
- Yolculukta (1 saat kadar hiç durmadan) yolcu koltuğunda otururken
- Öğle yemeği sonrası sessiz bir ortamda otururken
- Toplu taşımada oturarak giderken
- Arabada bir süre durakladığınızda (trafik ışıklarında)
- Sessiz bir ortamda uzanıp dinlenirken

Epworth Uykululuk Ölçeğinin toplam puanı, 0 ile 24 arasında değişir:

- 0-9: Normal, gündüz uykululuğu yok.
- 10-15: Hafif-orta düzeyde gündüz uykululuğu.
- 16-24: Ciddi gündüz uykululuğu, patolojik bir uyku bozukluğunun göstergesi olabilir.

Tarama testlerinin yanı sıra PSG, OSAS için en kapsamlı doğrulayıcı test olsa da, ameliyat öncesi dönemdeki pratikliği açısından ayaktan uyku çalışmaları ve gece oksimetresi alternatiflerdir. Polisitemi, hiperkapni veya yükselmiş serum bikarbonat gibi belirteçlerin yanı sıra hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon gibi yandaş durumların varlığı önemlidir, ancak OSAS için spesifik değillerdir.

Preoperatif değerlendirilme-Risk belirleme

Tıbbi kayıtlar incelenmeli, önceki anestezi öyküsü, hipertansiyon veya diğer kardiyovasküler sorunlar ve kullanılan medikasyon, doğuştan veya edinilmiş havayolu zorluğu sorgulanmalıdır.

Hasta ve aile görüşmesi ile horlama, apneik epizodlar, uyku sırasında uyarılmalar ve gündüz somnolansı değerlendirilmelidir.

Fizik muayenede Mallampati skoru, tonsil çapı, dil volümü, VKİ, boyun çevresi kalınlığı belirlenmelidir.

OSAS ile ilişkili tarama anketleri kullanılarak yüksek riskli hastalar irdelenmelidir. OSAS'ın şiddeti, cerrahi ve anestezinin invazivliği ve postoperatif opioid gereksinim gerekliliği göz önüne alınarak risk belirlemesi ve uygun anestezi yönetim planı yapılmalıdır.

Şüpheli veya doğrulanmış OSAS'sı olan cerrahi hastanın postoperatif risk beklentisini artırabilecek prediktif özellikler; hastanın preoperatif özellikleri (OSAS şiddeti, komorbiditesi, VKİ) , postoperatif dönemde olabilecek sıkıntılar (olası PAP tedavisi ile uyumsuzluk, postür etkilenmesi, sıvı şifti, uyku bozuklukları), ventilasyonu ve/veya üst solunum yolu açıklığını

etkileyen ilaçlar (genel anestezi, opioid bazlı analjezi, sedatifler), yüksek riskli cerrahiler (genel anestezi gerektiren ve invaziv cerrahi, üst hava yolu ve baş/boyun cerrahisi) ve postoperatif dönemde oksijenasyon ve/veya ventilasyonun yeterli izlenememe olasılığıdır.
STOP-Bang skoru >3, önemli komorbidite (aritmi, kalp yetmezliği, metobolik sendrom, SVO) varlığı ve VKİ >35 olan hastalarda cerrahi ertelenmeli ve uyku çalışmalarına yönlendirilmelidir.

Perioperatif komplikasyonlar
OSAS ile ilişkili olası peroperatif komplikasyonlar genelde pulmoner ve kardiyak komplikasyonlar olup, yanı sıra entübasyon, maske ventilasyonu ve ekstübasyon sonrası hava yolu açıklığının korunmasında yaşanan sorunlar olup, bütün bunlara bağlı planlanmamış bir şekilde yoğun bakım ünitesine gereksinim gerekliliği olabilir. Kısaca gözlenebilecek komplikasyonlar:

- Hipoksemi
- Pnömoni
- Zor entübasyon
- Miyokard enfarktüsü
- Pulmoner emboli
- Kardiyak aritmiler
- Beklenmedik yoğun bakım gereksinimidir.

Preoperatif öneriler

- Hastanın OSAS için CPAP/BiPAP cihazı kullanıp kullanmadığı öğrenilmeli ve cihazın düzenli kullanımı teşvik edilmelidir.
- Ameliyat öncesi 2-4 hafta süreyle düzenli CPAP kullanımı cerrahi riskleri azaltabilir.
- SpO_2 izlenmeli, gerekirse PAP ile beraberinde oksijen uygulanmalıdır.
- Preoperatif dönemde sedatifler yasaklanmalıdır.

Premedikasyon:
OSAS'lı hastada premedikasyon; sedatif premedikasyon, aspirasyon profilaksisi ve sekresyonun azaltılmasını kapsar. Ayrıca bu popülasyonda, opioidlerden kaçınılması şiddetle önerilir.

İntraoperatif yönetim
Havayolu ve anestezi yöntemi, ilaçlar ve uygun monitorizasyon seçimi ile hedef; cerrahi stresi ve süreyi kısaltmaktır.

Havayolu yönetimi
Bilinen ya da kuşkulanılan OSAS hastalarında entübasyon planlanmıyor olsa bile havayolu sağlanmasında güçlük yaşanabileceği için, zor hava yolu varmış gibi hazırlık yapılmalıdır. Genel anestezi altında entübasyon planlanan hastalarda, standart entübasyon hazırlığının yanı sıra trakeal tüp kılavuzları, fiberoptik bronkoskopi (nazal CPAP eşliğinde) ve videolaringoskopi, SGA, jet ventilasyon cihazı, acil krikotiroitomi ekipmanları hazırlanmalıdır. Hastalara preoksijenasyon uygulanmalı ve indüksiyonda hasta, baş yukarı pozisyonda olmalıdır. OSAS ile ilişkili zor maske ventilasyonuna yol açabilecek özellikler;

- 55 yaş üstü
- VKİ >26 kg/m^2
- Horlama öyküsüdür.

Hangi anestezi yaklaşımı?
Olanak varsa; rejyonal teknikler genel anesteziye tercih edilmelidir. Genel anestezi uygulanmak durumunda ise de rejyonal tekniklerle multimodal yaklaşım seçilmelidir.

Sedasyon uygulaması
Sedasyon uygulamasında hasta mutlaka kapnograf ile monitörize edilmelidir. Sedatif ve opioidlerin bolus dozundan ziyade tercihen hedef kontrollü infüzyon uygulanmalıdır. CPAP kullanan hastalarda cerrahi sırasında cihazları takılabilir, oral apareyler kullanılabilir durumda hazır bulundurulmalıdır. Cerrahi sırasında uygunsa hasta pozisyonu, yarı oturur ya da yan pozisyonu olmalıdır.

Anestezik ilaç seçimi
Uzun etkili ilaçlar ile yüksek dozlardan kaçınılmalıdır. Kısa etkili ajanlar (propofol ve remifentanil) kullanılmalıdır. Solunum riskinin düşük olması, aynı zamanda sedasyon, analjezi ve anksiyolitik etkilere sahip olması nedeniyle deksmedetomidin hem genel hemde rejyonal anestezi uygulamalarında iyi bir seçenek oluşturur. Kas gevşeticiler; düşük doz ve titrasyonla kullanılmalıdır, residual etkileri risklidir.

Monitorizasyon
ASA standardizasyonuna ek olarak; BİS, nöromusküler monitörizasyon ve ısı monitorizasyonu eklenmelidir.

Sıvı yönetimi
Övolemik sıvı yaklaşımı seçilmelidir. Yüksek salin içeren kristalloidlerden kaçınılmalı dengeli kristalloidler tercih edilmelidir. Havayolu ödemi istenmeyen bir komplikasyondur.

Ekstübasyon
Kontraendikasyon olmadığı sürece hasta operasyon bitiminde tamamen uyandıktan ve koruyucu refleksleri döndükten sonra ve nöromuskuler bloğun etkisi tamamen sonlandığında ekstübe edilmelidir. Nöromüsküler bloğun geri döndürülmesinde sugammadeks kullanılmalıdır.
Ekstübasyon aşamasında ve sonrasında hastalar supin pozisyondan uzak tutulmalı, yarı oturur veya yan pozisyona alınmalıdır.
Cerrahi sonrası nazal CPAP veya BiPAP ile erken destek sağlanmalıdır. Solunum depresyonu riski olan hastalar için yoğun bakım ünitesinde izlem gerekebilir.

Analjezi
OSAS hastalarında uykusuzluk ağrı duyarlılığını artırır fakat hipoksi opioidlerin potensini artırır.
Opioidlerin analjezik etkilerine karşı akut tolerans,
bir anestezik opioid dozundan sonra dahi gelişebilir,
ancak opioidlerin yan etkilerine karşı tolerans daha yavaş gelişir. Bu nedenlerle, opioid kullanımından kaçınılmalıdır.
Hasta kontrollü analjezi yöntemiyle opioid kullanılmak zorunda ise kısa etkili ajanlar seçilmeli ve sürekli infüzyon programı kullanılmamalıdır.
Tüm cerrahi girişimlerde multimodal analjezik yaklaşım uygulanmasıyla analjeziklerin ve opioidlerin dozlarının düşürülmesi, daha etkin analjezi ve hızlı derlenme hedeflenmelidir.
Ayrıca, gabapentin kullanımında hastalarda ciddi solunum sıkıntıları ile karşılaşılabileceği unutulmamalıdır.
Kronik ağrı gelişme riski olan cerrahilerde; ketamin, lidokain, deksmedetomidin ve magnezyum infuzyonları kullanabilir.

Postoperatif izlem
OSAS hastalarında cerrahi sonrası izlem süresi, komplikasyonların önlenmesi ve güvenli taburculuk sağlanması açısından hayati öneme sahiptir. İzlem süresi, hastanın OSAS şiddetine, cerrahi türüne ve postoperatif stabilitesine göre bireyselleştirilmelidir.
Izlem önerileri:

- Hafif OSAS hastaları için postoperatif izlem süresi genellikle 12-24 saat yeterlidir.
- Orta ve şiddetli OSAS hastaları için monitörizasyon süresi 24-48 saate kadar uzatılmalıdır.

- Yüksek riskli OSAS hastaları, cerrahi sonrası yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir.
- Ameliyat sonrası ilk uyku dönemi kritik olduğundan, hasta bu süreçte solunum açısından yakından izlenmelidir.

Taburculuk öncesi değerlendirme

- Solunum probleminin olmaması: Hasta cihazsız şekilde stabil oksijen satürasyonuna ulaşmadan taburcu edilmemelidir.
- Yeterli analjezi: Opioid ihtiyacı minimalize edilmiş ve ağrı kontrolü sağlanmış olmalıdır.
- Efektif CPAP Kullanımı: Taburculuk sonrası CPAP/BiPAP cihazı düzenli olarak kullanılmalı ve hasta bu konuda bilgilendirilmelidir.

Sonuç olarak, OSAS, perioperatif dönemde ciddi komplikasyon oluşturur ve anestezi yönetimini zorlaştırır. Preoperatif tarama, dikkatli intraoperatif yönetim ve postoperatif solunum desteği, bu hastalarda mortalite ve morbidite oranlarını azaltabilir. Multidisipliner yaklaşım, bu popülasyonda perioperatif morbiditeyi azaltmada etkilidir.

REFERANSLAR

Peppard, P.E., Young, T., Barnet, J.H., Palta, Mİ, Hagen, E.W. ve Hla, K.M. (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. American Journal of Epidemiology, 177(9):1006-14.

Shaw, J.E., Punjabi, N.M., Naughton, M.T., Willes, L., Bergenstal, R.M., Cistulli, P.A., Fulcher, G.R., Richards, G.N. ve Zimmet, P.Z. (2016). The Effect of Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Glycemic Control in Type 2 Diabetes. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 15;194(4):486-92.

Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Cilt 13 • Ek 1 • Aralık 2012

Holt, N.R., Downey, G., ve Naughton, M.T. (2019). Perioperative considerations in the management of obstructive sleep apnoea. Medical Journal of Australia, 211(7):326-332.

Corso, R.M., Gregoretti, C., Braghiroli, A., Fanfulla, F. ve Insalaco, G. (2014). Practice Guidelines for the Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea: navigating through uncertainty. Anesthesiology, 121(3):664-5.

Chung, F., Yegneswaran, B., Liao, P., Chung, S.A., Vairavanathan, S., Islam, S., Khajehdehi, A., ve Shapiro, C.M. (2008). STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. Anesthesiology, 108(5):812-21.

Chung, F., Subramanyam, R., Liao, P., Sasaki, E., Shapiro, C., ve Sun Y. (2012). High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. British Journal of Anaesthesia, 108(5):768-75.

Abrishami, A., Khajehdehi, A., ve Chung, F. (2010). A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. Canadian Journal of Anaesthesia, 57:423-38.
Johns, M.W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness. The Epworth sleepiness scale. Sleep, 14:540-545.

Bağ Dokusu Hastalıklarına Bağlı Grup 1 Pulmoner Hipertansiyonda Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

Volkan DOĞAN

Doç.Dr.; Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD drvolkandogan@hotmail.com ORCID No: 0000-0003-1836-2846

ÖZET

Otoimmün bağ dokusu hastalıkları (OBDH) immün sistemde fonksiyon bozukluğunun inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve fibrozis gibi mekanizmalarla organ hasarına yol açtığı heterojen bir hastalık grubudur. Kayıt sistemlerinden elde edilen veriler OBDH-pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH, prekapiller PH, Grup I) birlikteliğinin idyopatik PAH'tan sonra ikinci sırada olduğunu ve olguların yaklaşık %25'ini kapsadığını göstermektedir (1). PAH en sık sistemik sklerozda (SSk, skleroderma) ortaya çıkmakla birlikte (%75), sistemik lupus eritematozus (SLE, %8-19), mikst bağ dokusu hastalığı (MBDH, %8-9), ve daha nadir olarak romatoid artrit, dermatomiyozit/polimiyozit, farklılaşmamış bağ dokusu hastalığı ve Sjögren sendromu seyrinde de görülebilir (2). Otoimmün Bağ Dokusu Hastalıklarında Pulmoner Hipertansiyon: Sınıflandırma ve Tanı OBDH seyrinde PH gelişiminde farklı etiyopatogenetik mekanizmalar ön plana çıkabilir. Pulmoner vaskülopatiye bağlı olan PAH dışında, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ile birlikte PH, post-kapiller venüllerin etkilenmesi (PVOD), kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) (örnek: antifosfolipid sendromu), arterit (örnek: SLE, Takayasu arteriti) veya sol kalp hastalığına bağlı PH görülebilir (5). SSk'da hastaların yaklaşık %10'unda PAH gelişimi gözlenmektedir (1-4, 5).

Anahtar Kelimeler – Pulmoner Arteyel Hipertansiyon, Bağ Dokusu Hastalıkları, Skleroderma, Sle,Romatoid Artrit.

GİRİŞ

PH tanı ve tedavisi ile ilgili olarak ESC/ERC tarafından yayınlanan son kılavuz SSK hastalarının yıllık olarak PAH açısından değerlendirilmesini önermektedir (6). Asya kıtasında SLE'ye bağlı PAH'ın da sık olduğunu gösteren veriler bulunmakla birlikte SSk dışındaki veriler yeterli değildir (6). İdyopatik PAH ile karşılaştırıldığında, SSk-PAH hastalarında kadın hasta ağırlığı, ortalama yaşın yüksek oluşu ve kötü prognoz dikkat çekicidir. SSk'da en önemli ölüm nedenleri interstisyel akciğer hastalığı ve PAH'tır (1-3). SSk-PAH hastalarında tanı sırasında ileri fonksiyonel sınıf, hemodinamik verilerin bozukluğu, ileri yaş (60+), erkek cins, perikard efüzyonu ve DLCO'nun belirgin azalmış bulunmasının mortalite için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (7). Eldeki veriler OBDH-PAH hastalarında prognozu düzeltmek için erken tanı, hastaların yakından izlenmesi ve etkili tedavilerin uygulanması gerekliliğini göstermektedir. OBDH-PAH tanısında sistematik bir yaklaşım uygulanmalı; a) Sağ kalp kateterizasyonu (Skk) ve hemodinamik değerlendirme ile PH kanıtlanmalıdır b) PH'ye yol açan ana mekanizma(lar) belirlenmeli c) Fonksiyonel ve

hemodinamik olarak hastalığın şiddeti ortaya konulmalıdır. Bütün bu aşamalar multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Grup I PAH düşünülen hastalarda KTEPH ve PVOD'un yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile ekarte edilmesi önemlidir. YRBT ile İAH saptanan SSk'lı olgularda ilave olarak PAH (pulmoner vaskülopati) bulunması da olasıdır (1). SLE'li hastalarda ise pulmoner vaskülit ve/veya tromboembolik hastalık ön planda düşünülmelidir. Sağ Kalp Kateterizasyonu (SKK) İçin Hasta Seçimi PH tanısında invazif olmayan yöntemlerin sınırları OBDH'da da iyi bilinmektedir ve genel olarak PH şüphesi olan hastalarda SKK kararı için eşiğin düşük olması gerektiği kabul edilmektedir (1). Semptomatik hastaların değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem transtorasik ekokardiyografidir (TTE). TTE ile elde edilen sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) değerleri, triküspid regürjitasyon hızının (TRV) tespitine dayanmakta ve hastaların önemli bir bölümünde pH değerlendirmesinde yeterli olmamaktadır. SKK için hasta seçiminde mutlaka sağ kalp boşlukları ve pulmoner arterle ilgili ekokardiyografik ölçümler de dikkate alınmalıdır. TTE'ye ek olarak solunum fonksiyon testleri (FVC, DLCO) ve miyokard disfonsiyonunu gösteren BNP/pro-BNP ölçümleri de kullanılmalıdır (1,5). OBDH olan bir hastada TRV>3.4m/s, ilave TTE bulguları ile birlikte TRV>2.9 ise Skk önerilmektedir (sPAB 36 mmHg ve üzerinde olgular). TTE'de ek bulguları olan ve TRH değeri 2.8m/s altındaki olgular veya bu bulgular olmadan TRV 2.9-3.4 m/s arasındaki olgularda da Skk yapılması düşünülmelidir. Açıklanamayan dispne, DLCO değerlerinde belirgin düşüş ve NT-ProBNP değerlerinde artış PH olasılığını destekler. Diğer PAH gruplarının aksine OBDH-PAH olgularında SKK sırasında akut vazoreaktivite testi yapılması, pozitif olguların oranının ihmal edilebilecek kadar düşük olması (>%1) ve tek başına kalsiyum kanal blokerleri ile tedavinin bu grupta önerilmemesi nedeniyle gerekli değildir (1). OBDH seyrinde anemi, kas-iskelet sistemi tutulumu ve ateş, halsizlik gibi sistemik klinik özellikler nedeniyle eforla ortaya çıkan dispne erken tanıda duyarlı ve güvenilir bulunmamaktadır. SSk'da vaskülopatiye bağlı PAH gelişimi riskinin yüksek olması nedeniyle asemptomatik hastalarda sistematik tarama yapılması önem kazanmıştır (5). Tarama ile saptanan SSk-PAH hastalarında prognozun daha iyi olması erken tanı ya da olumlu prognoz ile ilgili olabilir. Asemptomatik hastalarda tarama için TTE en sık kullanılan yöntem olmakla birlikte, NT-pro-BNP (taramada 210 pg/ml sınırı kullanılmıştır) DLCO (beklenen değerin %70'inin altındaki değerlerde duyarlı) veya FVC/ DLCO (1.6-2 arası oranlar denemiştir, oran 2 olduğunda özgüllük yüksektir) birlikte kullanılmalı ve en az yılda bir kez değerlendirilmelidir (5). Yüksek riskli olduğu bilinen, hastalık süresi 3 yılın üzerinde ve DLCO değeri beklenen değerin %60'ından düşük ve FVC değeri beklenen değere göre ≥40 olan hastalarda iki aşamalı DETECT algoritması kullanılabilir (8). İnvazif olmayan değerlendirmelere rağmen nefes darlığının nedeni izah edilemeyen hastalarda PAH olasılığını dışlamak amacıyla SKK yapılması tavsiye

edilmektedir (6). PAH gelişmiş olan hastaların bir bölümünde OBDH bulgularının gözden kaçabileceği ya da belirgin olmayabileceği dikkate alınmalıdır. Ancak dikkatli bir romatolojik değerlendirme ve gerekli otoantikorların tayini bu hastalara doğru tanı konulmasını sağlayabilir (2).

Otoimmün Bağ Dokusu Hastalıklarında Pulmoner Hipertansiyon: Tedavi OBDH-PAH hastalarında Grup I PAH yönetimi hastalığın sistemik özellikleri, çok sayıda organ-sistem tutulumları, gelişen organ hasarı ve ilaç kulanımının çeşitliliği nedeniyle İdyopatik-PAH'a göre çok daha karmaşıktır (5). Öncelikli olarak altta yatan hastalığın güncel kılavuzlara uygun olarak tedavisi tavsiye edilmektedir (6). Gözlemsel çalışmalara göre OBDH'da immünsupresif tedaviler sıklıkla kullanılmasına karşın PAH gelişen hastalar içinde sadece SLE ve benzer özellikler taşıyan mikst bağ dokusu hastalığı tanısı olanlarda immünsupresif tedavi (genellikle IV siklofosfamid ve kortikosteroid) yararlı olabilir (10). OBDH-PAH grubunda ve özellikle SSk-PAH hastalarında İdyopatik-PAH'a benzer algoritma kullanılabilir fakat tek başına kalsiyum kanal blokerleri ile uzun dönem olumlu sonuç çok nadirdir ve bu uygulama tercih edilmemelidir (5). SSk-PAH hastalarında oral antikolagülan kullanımı kanama olasılığının yüksek olması nedeniyle tromboz eğilimi ön planda değilse önerilmemektedir, güncellenen ESC/ERS kılavuzunda da PAH'lı hastalarda genel olarak antikoagülasyon önerisi bulunmamaktadır (5,6). Grup I PAH konusunda prostasiklin, endotelin-1 (örnek: bosentan) ve nitrik oksit/ prostasiklin yolaklarına etki (örnek: sildenafil, trepostinil, epoprostenol) eden spesifik tedaviler geliştirilmiş ve klinik kullanıma girmiştir. Bu tedavilerle ilgili olarak yapılan randomize kontrollü çalışmalarda hasta gruplarının yaklaşık üçte biri OBDH-PAH (ön planda SSk-PAH) olan hastalardır. Bu çalışmalar OBDH-PAH grubundaki bağımsız etkinliği ortaya koyacak güçte çalışmalar değildir ve özellikle oral ilaçlarda etki gücü OBDH-PAH grubunda daha azdır ancak yapılan alt analizler etki yönünün olumlu olduğunu yani egzersiz kapasitesinde artışı ve mortalitede azalmayı göstermektedir (1,5). Egzersiz kapasitesindeki değişiklikleri gösteren 6 dakika yürüme testinin sistemik sorunları belirgin olan SSk-PAH hastalarındaki değeri tartışmalıdır (6). Bu nedenle son yıllarda randomize kontrollü çalışmalarda ciddi morbidite ve mortaliteyi içeren sonlanma noktaları ve uzun çalışma süreleri ön plana çıkmıştır. Bir önemli yenilik de çalışmaya giren hastaların önceden almakta oldukları spesifik tedavileri almayı sürdürmeleri, yani çalışma ilacının kombine tedavinin parçası olarak kullanılmasıdır (11). Morbidite ve mortaliteyi esas alan tasarıma uyan ve 3 yıldan fazla süren SERAPHIN çalışması sonuçlarına göre bir endotelin reseptör antagonisti (ERA) olan macitentan bu olayların gelişimini %45 azaltmış ve önceden fosfodiesteraz-5 (PD-5) inhibitörü (çoğu sildenafil) alan hastalarda da yararlı bulunmuştur (12). Alt grup analizleri OBDH-PAH hastalarının da bu tedaviden klinik yarar sağladığını göstermektedir. Baştan kombine tedavi stratejisinin yararı daha önce de ambrisentan/tadalafil çalışmasında (AMBITION) gösterilmiş ve bu tedavinin

özellikle erken dönemde etkili olduğu belirtilmiştir (13). Çalışması kısa süreli ve OBDH-PAH hasta oranı düşük olmakla birlikte çözünür guanilat siklaz stimülatörü riociguatın da fonksiyonel testlerde düzelme sağladığı bildirilmiştir (PATENT-1) (14). Riociguat daha önce spesifik tedavi almamış hastalarda daha etkili bulunmuş PD-5 inhibitörleri ile kombine kullanımı ise hipotansiyon riski nedeniyle tavsiye edilmemiştir (15).Yeni geliştirilen bir diğer ilaç oral prostasiklin reseptör agonisti olan seleksipagdır ve morbidite ve mortalite sonuçlu faz 3 çalışmasında (GRIPHON) yararlı olduğu gösterilmiştir (16). Hastaların çoğu çalışma başlangıcında ERA ve/veya PD-5 inhibitörü almakta olduğundan burada da ikili ya da üçlü kombine tedavinin etkinliği söz konusudur. Parenteral vazodilatatörlerin de kullanıldığı kombine medikal tedavilere yanıtı yetersiz ve hastalığı ilerleyici kabul edilen NYHA sınıf III/IV semptomları olan SSk hastalarında akciğer transplantasyonu bu konuda yeterliliği olan merkezlerde bir seçenek olarak görülmektedir (5,16). Yeni yayınlanan ESC/ERS kılavuzunda OBDH-PAH hastaları için kanıta dayalı bir algoritma geliştirilmiştir. Bu algoritmaya göre, bir PH merkezinde tanısı kanıtlanmış bir hastada ilave kardiyopulmoner komorbiditeler (hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, interstisyel akciğer hastalığı vb.) yok ise düşük ve orta riskli hastalarda tedaviye ERA + PD-5 inhibitörü ile kombine olarak başlanması, yüksek riskli hastalarda ise bu tedaviye intravenöz veya subkuran prostasiklin analogu eklenmesi tavsiye edilmektedir. Hastanın izlenmesinde düşük riskli kalan hastalarda başlangıç tedavisi sürdürülürken, orta-düşük riskli hastalarda prostasiklin reseptör agonisti eklenmesi veya PD-5 inhibitörü yerine çözünür guanilat siklaz stimülatörü verilmesi, yüksek riskli hastalarda ise tedaviye intravenöz veya subkutan prostasiklin analogu eklenmesi ve hastanın akciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Kardiyopulmoner komorbiditeleri olan hastalarda ise tedaviye monoterapi (ERA veya PD-5 inhibitörü) ile başlanabileceği ve izlemede tedavinin kişisel özellikler dikkate alınarak yönetilmesi gerektiği belirtilmiştir (9). Son PH dünya sempozyumunda PH'nin hemodinamik tanımında yapılan değişiklikler ile PH sınırının Skk'da ortalama PAB 20 mmHg'nin üzerinde belirlenmesinin klinik pratik ve tedavi yaklaşımı ile ilgili sonuçları tam olarak bilinmemektedir (17). Bu sınır bir grup hastada erken tanı olanağı sağlamakla birlikte, onaylanmış olan tedavilerin çeşitli yararlarının 25mmHg ve üzerinde ortalama pulmoner arter basıncı olan hastalar için geçerli olduğu unutulmamalıdır. PAH riski yüksek ve ortalama PAB 21-24 (sınırda PAH olarak tanımlanan) olan SSk hastalarında yapılan bir çalışmada medyan 4 yıllık takipte önemli sayıda hastada (risk 3.7 kat) ortalama PAB 25 mmHg ve üzerinde bulunmuş ve bazı hastalarda başlanan spesifik tedavilerin mortaliteyi engelleyemediği gözlenmiştir (18). Yeni tanımlamada 3 ve üzeri olarak belirlenen pulmoner vasküler direncin sınırının SSk hastaları için yüksek olduğunu düşündüren hemodinamik veriler bildirilmiştir (19). Yenilenen ESC/ERS kılavuzunda PAH tanımında PVD sınırı 2 WU olarak

belirlenmiştir (6). Sonuç olarak Grup I PH (PAH) OBDH ve özellikle SSk hastalarında morbidite ve mortalitesi yüksek bir organ tutulumudur. Solunum sistemi semptomları olan hastalarda PAH araştırılmalıdır. SSk seyrinde asemptomatik hastaların taranması (yıllık) ve PAH riski yüksek hastaların belirlenmesi için geliştirilmiş metotların çok disiplinli bir yaklaşım içinde uygulanması gerekmektedir. Bu konuda ekokardiyografi, solunum fonksiyon testleri, biyobelirteçler (NT-pro-BNP) birlikte kullanılmalı ve Skk ile tanı kanıtlanmalıdır. Çakışma özellikleri (SLE benzeri) olan hastalar belirlenmeli ve bu hasta grubunun immünsupresif tedavilerden yararlanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Grup I PH hastalarının bir bölümünde OBDH bulgularının belirgin olmayabileceği dikkate alınarak şüpheli hastalarda romatoloji konsültasyonu yapılmalıdır. Tanı sonrası kılavuzlardaki risk değerlendirmesi dikkate alınarak prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiş olan ERB, PD-5 inhibitörü, prostasiklin yolunu etkileyen ilaçlar ve guanilat siklaz agonisti seçilebilir. Progresyon riski yüksek hastalarda kombine ya da sıralı kombine tedaviler tercih edilmelidir. Uygun medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalar akciğer transplantasyonu açısından değerlendirilebilir. Grup I hastalarında kullanılan ilaçlarla ilgili önceki çalışmalar yeni PAH tanımlamasına göre yapılmadığı için (oPAP 21-24 vb.) bu hasta grubunda ilaçların etkililik ve güvenliliğini gösterecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. . Grup I PAH ile ilgili tedaviler gören OBDH bu konuda tecrübesi olan ve çok disiplinli yaklaşıma sahip merkezler tarafından izlenmeli ve genel önlem ve tedaviler açısından yeni ERS/ECS kılavuzu esas alınmalıdır. Diğer PH etiyolojileri saptanan OBDH hastalarında kılavuzun ve yeni ESC/ERS kılavuzunun ilgili bölümlerindeki öneriler dikkate alınmalıdır (6).

KAYNAKLAR

1. Thakkar V, Lau EMT. Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. Best practice and Research Clin Rheum 2016;30:22-38.
2. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. Chest 2010;138:1383-94.
3. Avouac J, Airo P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European caucasians and metaanalysis of 5 studies. J Rheumatol 2010;37:2290-98.
4. Launay D , Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis associated pulmonary hypertension in the modern management era. Ann Rheum Dis 2013;72:1940-6.
5. Gali. N, Humbert M, Vachi.ry JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment

of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016;37:67–119.
6. Humbert M, Kovacs G, Hoeper Marius M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). Eur Heart J . 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
7. Chung L, Domsic RT, Lingala B, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66:489–495.
8. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1340–1349.
10. Cavagna L, Codullo V, Ghio S, et al. Undiagnosed connective tissue diseases: high prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. Medicine 2016;95:39 (e4827).
11. Avouac J, Kowal-Bielecka O, Pittrow D, et al. Validation of the 6 minute walk testaccording to the omeract filter: a systematic literatıre review by the EPOSS-OMERACT group. Ann Rheum Dis 2010;69:1360-3.
12. Galie N, Muller K, Salise AV, et al. PATENT PLUS: a blinded randomized and extension study of riociguat plus sidenafil in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2015;45:1314-22.
13. Gali. N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2015;373:834–844.
14. Galie`N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. Eur Respir J 2015;45: 1314 –1322.
15. Sitbon O, Cahnnick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2015;373:2522-33.
16. Jablonski R, Dematte J, Bhorade S. Lung transplantation in scleroderma: recent advances and lessons. Curr Opin Rheumatol 2018;30:562-9.
17. Simonneau G, Hoeper MM. The revised definition of pulmonary hypertension: exploring the impact on patient management.

European Heart Journal Supplements 2019;(Supplement K)K4-8.
18. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. Arthritis Rheum 2013; 65: 1074–1084.
19. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, et al. Haemodynamic phenotypesand survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. Ann Rheum Dis 2020;79:370-78.

Grup III Pulmoner Hipertansiyonda Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

Volkan DOĞAN

Doç.Dr.; Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD drvolkandogan@hotmail.com ORCID No: 0000-0003-1836-2846

ÖZET

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH tanımı da tüm genel tanım da olduğu gibi, normalin üst sınırı olan değerlerle yapıldı (Ortalama PAB> 20 mmHg ve PVD > 2 WU olacak şekilde) (1).Genel olarak bu hasta gruplarında pre-kapiller tipte PH g.rüldüğü ve PKUB< 15 mmHg olarak beklendiğivurgulandı. Ancak ortak risk fakt.rleri nedeniyle miksedtipte PH görülebileceği hatırlatıldı.
En önemli vurgu hastaların tanı anında yapılacak testlerinin, altta yatan hastalık aktivasyon döneminde olmaması
gerektiği ve istirahat .ölümlerinin doğru tanı için önemi vurgulandı. Ayrıca bu gruptaki hastaların %70'nin hayatları boyunca PH geliştirmezken %20 sinin ağır olmayan PH geliştirebilecekleri %5-10 hastada ise ağır PH ortaya çıkabileceği verisi paylaşıldı. Ağır PH için 2015 kılavuzunda ortalama, PAB> 35 mmHg veya ortalama PAB ≥25 mmHg ve CI<2,5 L/min/m2 olarak tanımlaması yapıldığı,ama asıl prognozu kötü olan olguların, PVD>5WU olan olgular olduğu vurgusu yeni kılavuzda eklendi. Bu nedenle ağır PH tanımı i.in PVD sınırı uygulaması önerildi (1).

Anahtar Kelimeler – Pulmoner Hipertansiyon, Hipoksi, Hipoventilasyon.

SINIFLAMA

Grup III olarak tanımlanan bu hasta grubunda sınıflamada değişiklik olmadı. Ancak bir önceki kılavuzda Grup V de yer alan lenfanjiyoleyomiyomatozis (LAM) Grup III
içerisine dahil edildi. Ayrıca alt grup isimlendirmelerinde, altta yatan hastalığın fonksiyonel etkisine göre isimlendirme
şeklinde değişikliğe gidildi. Hipoventilasyon sendromları kapsamı genişletildi. Bu grupta eşlik eden KOAH ve/veya gündüz hipoventilasyonu yok ise 'uyku ile ilişkili
solunum bozukluklarının' izole PH oluşturmadığı için tablodan tamamen çıkartıldı (Tablo). Yedi yerine 6 alt grupla sınırlandırıldı.

EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Toplumda bu hastalıkların görülme sıklığının yüksek olması ve hipoksinin tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmasının altı çizildi. Bu grupta PH oluşturma temel mekanizmasının hipoksi olduğu tanı ve tedavi için de önemi hatırlatılarak bir kez daha ön plana çıkartıldı (1, 2).

TANI

Bu kılavuzda tüm PH alt gruplarında yer alan hastaların tanısal yaklaşımlarını kolaylaştırmak için klinik karakter özellikleri tanımlandı. Grup III de yer alan hastaların
klinik özelliklerine bakıldığında: Sigara öyküsü olan, ileri yaş erkek hastalar, AKG de hipoksemi ile hipokapni olabilen, parankim hastalığı nedeniyle DLCO <45 olan, sintigrafide uyumlu defektlerin dikkat çektiği, egzersiz testinde ventilasyon işi artarken CO2 üretiminin artmadığı ve pre-kapiller tipte PH görüldüğü tanımlandı. Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi olan hastalarda,
PH şüphesinde başlangıçtan itibaren, tek başına ekokardiyografi (EKO) yerine; Arter kan gazı (AKG), diffüzyon
kapasitesinin de değerlendirildiği solunum fonksiyon testleri (SFT ve DLCO) ve bilgisayarlı tomografinin (BT)
birlikte yorumlanması önerildi. Tek başına EKO ile yapılan ölçümlerde, ileri derecede akciğer hastalığı olan olguların,
sistolik PAB değerinin gerçek değerden yüksek hesaplanmasının kaçınılmaz olduğu vurgulandı. Yukarıda da belirttiğimiz gibi altta yatan hastalığın ve hipoksinin tedavi edildiği optimum koşullarda olan hastalarda ağır
PH görülürse, olguların deneyimli merkezlerde tanı ve tedavi için bireysel değerlendirilmesi önerisi yapıldı.
Daha önceki kılavuz da Grup III de yer alan hastaların tedavi planı düşünülüyorsa, deneyimli merkezlerde sağ
kalp kateteri (SKK) öneriliyordu. Artık tedaviden bağımsız,ağır PH olan tüm olgularda, deneyimli merkezlerde
SKK öneriliyor. İntratorasik basınç değişiklikleri sırasında nasıl SKK yapılması gerektiği detaylı olarak tanımlandı.
Elde edilen hemodinamik veriler tedavi gerektiriyorsa bir sonraki basamağa ilerlemeyi önererek hemodinamik değerlendirmenin bu grupta da gerekliği vurgulandı. Ayrıca
akciğer transplantasyonu dahil cerrahi tedavi planı yapılacak ise SKK yapılması önerildi.

Tablo. Grup 3 PH: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH
3.1 Obstrüktif akciğer hastalıkları ve amfizem
3.2 Restriktif akciğer hastalıkları
3.3 Miksed tipte restiriktif ve obstrüktif tipte akciğer hastalıkları
3.4 Hipoventilasyon sendromları
3.5 Akciğer hastalığı olmaksızın hipoksi (.ör. Yüksek irtifa)
3.6 Gelişimsel akciğer hastalıkları

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Grup III de yer alan hastaların tedavisinde:
• Altta yatan hastalığın tedavisinin uygun şekilde yapılması
• Oksijen destek tedavisinin, gereğinde non invazif mekanik ventilasyon (NIMV) dahil .ok sıkı bir şekilde uygulanması
• Gereğinde pulmoner rehabilitasyon programına alınması
• Bu grupta PAH spesifik tedavilerle ilgili elde edilen verilerin değişken hatta çoğu zaman zararlı olduğuverisi vurgulandı
• KOAH hastalarının kayıt çalışmalarından elde edilen
bazı veriler, olguların sadece %30'unun PDE5
inhibitörleri ile tedaviden fayda gördüğünü tanımlasa da, henüz tüm grup için PAH spesifik tedavinin etkin ve güvenli olduğunu tanımlayan veri bulunmamaktadır
yorumu yapıldı.
• İnterstisyel akciğer hastalığına (İAH) ikincil PH olgularında gerek mono gerekse kombinasyon tedavileri ile ERA'ların kullanılmaması önerildi
• Diğer taraftan KOAH ve IAH'larda PDE5 inhibitörleri ile ilgili soruların henüz tam olarak cevaplanmaması nedeniyle, PICO III numaralı sorusu kılavuzda ayrıca ele alındı. Buradan elde edilen bilimsel
verilerin yeterli olmaması nedeniyle öneri ya
da karşıt görüş belirtmedikleri vurgusu dikkat çekti
• Spesifik olarak ambrisentanın İPF ye bağlı PH varlığındakullanılmaması
• Yine spesifik olarak riosiguatın İAH'a bağlı PH varlığında kullanılmaması
• Ancak tek bir kesitsel çalışmaya dayanarak inhale treprostonilin İAH hastalığına ikincil PH varlığında
düşünülebileceği önerisi geldi
• Ağır PH hastalığı olmasa bile hastalara akciğer
transplantasyonunun önerilmesi tavsiye edildi

KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper Marius M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). Eur Heart J . 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.

2. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. Eur Respir J 2012;39(4):945-55. doi: 10.1183/09031936.00078411.

Otizmde Fiziksel Aktivite

Tuba İNCE PARPUCU

DOÇ. DR., Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, fzttubaince@gmail.com, ORCID No: 0000-0002-1942-6453

ÖZET

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), bebeklik veya erken çocukluk döneminde başlayan, genetik ve genetik olmayan etkenlerin tek başına veya birlikte etki ederek OSB'nin gelişimine katkıda bulunduğu karmaşık bir nörogelişimsel durumdur. Fiziksel aktivitenin iyi bir fiziksel, zihinsel ve duygusal sağlık için hayati önem taşıdığı bilinmektedir. Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların, tipik gelişimdeki akranlarından daha az fiziksel aktiviteye sahip oldukları yurt içi ve yurt dışı birçok çalışmada gösterilmektedir. OSB'li bireyler arasındaki motor davranıştaki eksiklikler, OSB'siz bireylere kıyasla fiziksel aktivite ve spora katılımın azalması ile artabilir. Fiziksel aktivite azlığı bozulmuş psikososyal refah ve bilişsel işlevler gibi olumsuz sağlık sonuçlarına yol açabilir. Araştırmalar tutarlı bir şekilde, OSB'li çocuklar ve ergenler için fiziksel aktivite katılımının bir dizi fiziksel, psikolojik ve sosyal fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Fiziksel Aktivite Kılavuzunun güncel baskısı, 6 ile 17 yaşları arasındaki engelli ve engelsiz çocukların ve ergenlerin günde en az 60 dakika orta-şiddetli fiziksel aktivite yapmalarını önermektedir. Jogging, OSB'de incelenen en yaygın egzersizlerden biridir ve bunu su bazlı egzersizler ve ardından çeşitli aerobik aktiviteler izler. OSB'de fiziksel aktivite uygulamalarında video modelleme, egzersiz buddy ve exergaming uygulamaları gibi yöntemler kullanılabilir. Ayrıca uygulamalarda öncelikli olarak bireysel eğitim programları ile bireyin fiziksel aktiviteye yönelik fiziksel ve zihinsel yeterliliği kazandırılarak daha sonra aşamalı olarak grup uygulamalarına geçilebilir. Otizm spektrum bozukluğu yaşayan bireylere yönelik fiziksel aktivite sırasında sosyal çevreyi dikkate alarak ve zorlukları aşmak için stratejiler geliştirerek müdahaleleri kolaylaştırmak mümkündür. Ebeveyn desteği ve katılımı, fiziksel aktivite temelli müdahalelerin ve OSB bireylerini fiziksel olarak aktif tutmanın önemli bir bileşeni olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otizm, Fiziksel Aktivite, Video Modelleme, Egzersiz Buddy, Ebeveyn Desteği.

GİRİŞ

Otizm, binlerce çocuğun hayatını etkileyen gelişimsel bir bozukluktur. Otizm spektrum bozukluğu (OSB), bebeklik veya erken çocukluk döneminde başlayan, genetik ve genetik olmayan etkenlerin tek başına veya birlikte etki ederek OSB'nin gelişimine katkıda bulunduğu karmaşık bir nörogelişimsel durumdur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, OSB sosyal ve iletişim becerilerindeki bozukluklar, katı veya tekrarlayıcı davranışlar, atipik ilgi alanları ve duyusal uyaranların algılanmasındaki farklılıklarla karakterizedir (Genovese ve Butler , 2023:677).

Otizmli çocuklar düşük göz teması, ilişkisel sorunlar ve sözel ve sözel olmayan iletişimde gecikmeler gibi sosyal etkileşimde bozukluklar sergilerler. Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda stereotipik davranışlar ve ilgi alanları, el çırpma veya vücudu sallama gibi esnek olmayan rutinleri ve motor stereotipik davranışları içerebilir (Srinivasan vd., 2014:875). Ek olarak, dikkat güçlükleri, zihinsel engellilik, anksiyete, depresyon, saldırganlık ve kendine zarar verme davranışları gibi bilişsel ve davranışsal bozukluklar gösterebilirler (Lombardo vd., 2020:1260).

OSB tedavi edilemez ve yaşam boyu sürdüğü için, temel semptomlarını hafifletmek ve iyileştirmek için etkili müdahaleler bulmak, güncel araştırmaların odak noktasıdır. Şu anda, OSB için ana müdahale yöntemleri iki kategoriye ayrılır, biri ilaç tedavisi ve diğeri davranışsal müdahaledir. İlaç tedavisi açısından, bu tür ilaçlar tekrarlayan davranışları, kaygıyı ve konsantrasyon sorunlarını bir dereceye kadar azaltabilir, ancak uyuşukluk, iştahsızlık ve baş dönmesi gibi yan etkilere de neden olabilir. Davranışsal müdahaledeki müdahale yöntemleri arasında yapılandırılmış öğretim, uygulamalı davranış analizi, Denver erken müdahale modeli, Duyusal bütünleştirme eğitimi ve diğer yöntemler bulunur. Bu yöntemler çoğunlukla sabit ortamların dışında genelleştirilmesi zor olan statik, masaüstü müdahalelerdir. Buna karşılık, fiziksel aktivite müdahalelerinin çok duyulu deneyimi teşvik etme, sosyal etkileşimi teşvik etme, fiziksel zindeliği ve koordinasyonu geliştirme, çevresel çeşitlilik sağlama ve genellemeyi teşvik etme gibi belirgin avantajları vardır. Ek olarak, fiziksel aktivite müdahalesi düşük maliyet, kolay uygulama gibi önemli avantajları içermektedir (Wang vd., 2023:1811).

Sıklıkla gastrointestinal bozukluklar, obezite ve kardiyovasküler hastalık gibi sistemik komorbiditeler mevcuttur. Dahası, son yıllarda otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve nörodavranışsal semptomlar arasında bir bağlantı ortaya çıkmıştır. Son zamanlarda, fiziksel aktivite ve egzersiz müdahalelerinin iletişimi ve sosyal etkileşimi ve mikrobiyotanın bileşimini iyileştirmek için yararlı olduğu bilinmektedir (Ranieri vd., 2023:123).

FİZİKSEL AKTİVİTE

Günümüzde fiziksel hareketsizlik, yaşam kalitesi üzerindeki belgelenmiş olumsuz etkisi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Aslında, fiziksel aktivitenin iyi bir fiziksel, zihinsel ve duygusal sağlık için hayati önem taşıdığını söylemek önemlidir (Buchanan vd., 2017:401).

Fiziksel aktivite katılımı, sağlık sonuçlarını etkileyebilecek değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Fiziksel aktivite, insan vücudunun sağlıkla ilgili fiziksel uygunluk parametrelerinin gelişmesini ve güçlenmesini sağlar; kas gücü, kas dayanıklılığı, kardiyorespiratuar dayanıklılık, esneklik ve vücut kompozisyonu. Günlük yaşamda bu faktörleri iyileştirmek veya sürdürmek için çalışmak, kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi yaşamı tehdit eden hastalıkları ve durumları önlemeye yardımcı olur (Healy vd., 2018:818).

Düşük fiziksel aktivite seviyeleri ve yüksek seviyelerde hareketsiz davranışlar, erken çocukluktan ergenliğe kadar kısa ve uzun vadeli sağlık sonuçlarıyla ilişkilidir. Sonuçlar kardiyo-metabolik risk faktörlerini, bozulmuş psikososyal iyilik halini ve bilişsel işlevselliği ve daha zayıf kilo durumunu içerir. Bununla birlikte, dünya çapında çok az sayıda çocuk veya ergen tavsiye edildiği gibi günde en az 60 dakika orta ila şiddetli yoğunlukta fiziksel aktiviteye katılır (Jones vd., 2017:1).

OSB'DE FİZİKSEL AKTİVİTE

Çocuklar ve ergenler bugün 10 yıl öncesine göre fiziksel olarak daha az aktif ve daha hareketsiz durumdalar. Bu eğilimi daha da karmaşık hale getiren OSB'li çocuklar, sağlığı geliştiren fiziksel aktiviteye katılmak için tipik gelişim akranlarına göre daha az fırsat yaşarlar.

Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların, tipik gelişimdeki akranlarından daha az fiziksel aktiviteye sahip oldukları yurt içi ve yurt dışı birçok çalışmada gösterilmektedir.

Ulusal Çocuk Sağlığı Araştırmasına (2011–2012) göre, tipik gelişimi olan çocuklarla karşılaştırıldığında, OSB'li ergenlerin düzenli fiziksel aktiviteye katılma olasılığı% 60 ve organize bir spora katılma olasılığı% 74 daha düşüktür. Ayrıca bu çalışmadaki ebeveyn raporuna göre, OSB'li çocukların (3-11 yaş) fiziksel aktivitelere katılmak için önemli ölçüde daha az zaman harcadıkları ve tipik gelişimi olan çocuklara kıyasla daha az çeşitlilikte aktivitelere katıldıkları bulunmuştur (Ketcheson vd., 2017:414).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (2008 ve WHO 2010), fiziksel olarak engelli bireyler de dahil olmak üzere çocuklar için her gün en az 60 dakika orta-şiddetli fiziksel aktivite önermektedir. Bu, sosyal iletişim becerilerinde birincil bozukluklar ve tekrarlayan davranışların varlığı ve sıklıkla ikincil motor bozukluklarla belirgin bir gelişimsel engel olan otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar için geçerlidir. Bununla birlikte, artan sayıda çalışma, bu popülasyonun fiziksel aktivite için bu günlük önerileri karşılamadığını göstermiştir (Golden ve Getchell, 2017:97).

Bandini ve arkadaşları, OSB 'li çocukların% 23'üne kıyasla, tipik gelişim gösteren çocukların % 43'ünün 60 dakikalık orta ve güçlü bir fiziksel aktiviteye katıldığını bulmuştur (Bandini vd., 2013:44). OSB'li genç yetişkinlerin, OSB'si olmayan akranlarının yaptığı günlük orta yoğunluklu fiziksel aktivitenin yaklaşık yarısını gerçekleştirdikleri ifade edilmiştir (Tiner vd., 2021:576). Araştırmalar, OSB'li çocuklar ve nörotipik akranları arasında 5-7 yaşına kadar fiziksel aktivite örüntülerinin benzer olduğunu, bu noktada farklılıkların orta çocuklukta ortaya çıkmaya başladığı ve ergenlik döneminde daha belirgin hale geldiğini göstermektedir (Brown vd., 2020:1587). OSB'li erişkinlerde fiziksel aktivite yaş arttıkça azalma göstermektedir (Kim vd., 2020: e0237966).

Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ve ergenler, tipik olarak gelişen akranlarına kıyasla genellikle daha düşük fiziksel aktivite seviyelerine sahiptir ve yaşlandıkça fiziksel aktivite seviyeleri azalır. Bu nedenle bu ergenlerin fiziksel aktivite alışkanlıklarının daha iyi anlaşılması ve fiziksel aktivitelere katılımlarının teşvik edilmesi gerekmektedir (Arnell vd., 2020:2243). OSB'li çocuklar, engelli olmayan akranlarına kıyasla genel olarak daha az fiziksel aktivite bildirirken, yine de önerilen aktivite kurallarına uymaktadır (Corvey vd., 2015:466).

OSB'li çocuklar ve gençler arasında gözlenen daha düşük fiziksel aktivite seviyeleri, hem bireysel hem de çevresel düzeyde birçok faktöre bağlanabilir. En yaygın nedenler; motivasyon eksikliği,
fiziksel aktiviteye düşük ilgi, sınırlı sosyal etkileşim, algılanan motor beceri yetkinliği ve fiziksel aktivite'den düşük keyif alma gibi içsel faktörlerle ilgilidir. Özellikle, başkalarının isteklerine uyma ve kurallara, düzenlemelere, sosyal normlara uyum sağlama güçlükleri, katılımlarını engellemektedir. Bu, en çok fiziksel eğitim ve organize sporlar gibi geleneksel FA bağlamında belirgin olabilir. Bu bağlamlarda, katılım genellikle hem sosyal etkileşim hem de atletik beceriler gerektirir ve bu, OSB'li ergenler için sorun yaratabilir (Arnell vd., 2017:1792).

OSB'nin temel tanı alanlarının bir parçası olmasa da, OSB'li çocukların% 79 ila% 83'ü yaşa uygun motor becerileri gerçekleştirmede zorluk çekmektedir. Bu motor kısıtlamalar çocukluk ve ergenlik döneminde görülür. OSB'li çocuklarda motor gecikmenin genel gelişimsel gecikmeden ayırt edilebilmesi kesin olmamasına rağmen, OSB'li yürümeye başlayan çocuklarda ince ve kaba motor gecikmeler kaydedilmiştir. Zihinsel engelliliğin varlığına bakılmaksızın, OSB'li çocuklarda motor sınırlamalar yaygındır. 101 okul çağındaki OSB'li çocuktan oluşan bir kohortta, OSB'li ve zihinsel engelli çocukların% 97'si (zeka bölümü (IQ) <70) ve OSB'li ve normale yakın veya normal zeka (IQ⩾70) olan çocukların% 70'i standartlaştırılmış bir motor testinde yaşa uygun motor becerileri uygulayamaz olarak bulunmuştur (Ruggeri vd., 2020:544).

Literatür incelemeleri, fiziksel aktiviteyi teşvik edebilecek veya caydırabilecek çeşitli çevresel özellikler tanımlamıştır: örneğin, aktif ulaşımı teşvik eden altyapıya erişim, fiziksel aktivite ile olumlu bir şekilde ilişkilendirilirken, aktif ulaşımı engelleyen altyapı (örneğin, geçilecek yol sayısı ve trafik yoğunluğu / hız) ve olumsuz komşuluk koşulları (örneğin, suç, bölgeden yoksun bırakma) ise çocukların fiziksel aktivite seviyeleri ile olumsuz bir şekilde ilişkilidir. Ek olarak, çevrelerinde aşırı gürültü, ışık ve kalabalık gibi katılımlarını olumsuz etkileyebilecek dış engellerle karşılaşabilirler. Ayrıca, oyun alanlarının OSB'li çocuklar için aşırı uyarıcı olabileceği ve bu tür ortamlara daha yavaş bir şekilde sokulmaları gerekebileceği de kaydedilmektedir (Healy vd., 2018:1572). Diğer faktörlerin yanı sıra çocuğun engelli etiketi, kalifiye personel eksikliği ve akran egzersiz partneri eksikliği gibi sosyal engeller de mevcuttur. Son olarak, fırsat eksikliği ve yüksek maliyet gibi topluluk engelleri de katılımı engelleyebilir (Columna vd., 2020:107). Ebeveynlerin fiziksel aktivitenin önemine ilişkin algıları ve nihayetinde çocuklarının fiziksel aktivite katılımlarını desteklemek için gerçekleştirdikleri davranışlar da bir rol oynayabilir (Brown vd., 2020:1587).

Fiziksel aktivite katılımı kısmen, karşılaşılan engellerle birlikte faaliyetin algılanan faydalarının da bir sonucudur. Örneğin, OSB'li bireyler spora katılmanın kendileri için iyi olduğuna, arkadaş edinmenin bir yolu olduğuna, kendilerini iyi hissettireceklerine ve eğlenceli olduğuna inandıkları için fiziksel aktiviteye katılım gösterdiklerini bildirirler. Yaşamın erken dönemlerinde hoş, başarılı fiziksel aktivite deneyimleri olan OSB'li bireyler, bu davranışları yetişkinlik döneminde de sürdürebilirler. Öte yandan engeller de anlamlı bir rol oynar. Bazı araştırmacılar, kişisel ve kişilerarası engellerin spor ve fiziksel aktivite katılımlarını etkileyen en belirgin faktörler olduğunu göstermiştir (Tiner vd., 2021:576). Bu faktörlerin farkında olmak ve bunları kabul etmek, sağlıklı fiziksel aktivite alışkanlıklarını teşvik etmek ve oluşturmak için kilit bir faktör olabilir (Arnell vd., 2017:1792).

OSB'DE FİZİKSEL AKTİVİTE AZLIĞININ ETKİLERİ

OSB'li popülasyonda daha yüksek aşırı kilo ve obezite oranları, tip 2 diyabet ve kardiyometabolik bozuklukların yanı sıra kötü sağlık durumu ve kardiyovasküler uygunluk gibi diğer sağlık sorunlarına işaret eden kanıtlar vardır. OSB'li bireyler arasındaki motor davranıştaki eksiklikler, OSB'siz bireylere kıyasla fiziksel aktivite ve spora katılımın azalması ile artabilir (Casey vd., 2015:170). Örneğin, Curtin ve ark., OSB'si olmayan grubun% 23,6'sına kıyasla, OSB'li örneklemde % 30,4'lük obezite oranı bildirmiştir. Obezite, her türlü gelişimsel engeli olan çocuklarda önemli bir sorundur. Bununla birlikte, OSB'li çocuklar özellikle yüksek obezite riski altındadır.

OSB'li çocuklarda yerleşik bir komorbid olduğu için obezitenin tanınması esastır. Bunun nedeni, besin alımındaki yapı eksikliği, televizyonun onları sakinleştirmek için aşırı kullanımı ve ilaçların yan etkileri olabilir (Curtin vd., 2014:93, Sefen vd., 2020: 587560).

Çocukluk ve ergenlik yıllarındaki düşük kemik birikme oranları, en yüksek kemik kütlesinin azalmasına ve yetişkin yaşamda kırık riskinin artmasına neden olabilir. Ayrıca zihinsel sağlıklarını da olumsuz etkileyebilir ve anksiyete ve depresyon geliştirme riski yüksektir (Gregor vd.,2018:53). Bozulmuş psikososyal refah ve bilişsel işlevler gibi olumsuz sağlık sonuçlarına yol açabilir. (Doherty vd., 2018:39).

OSB'DE FİZİKSEL AKTİVİTENİN FAYDALARI

Fiziksel aktivite , genel nüfus içinde sağlığı korumak için önemlidir. Kan basıncını düşürür, uyku kalitesini ve insülin duyarlılığını iyileştirir ve sonuç olarak belirli kronik rahatsızlıkların riskini azaltır. Egzersiz, beyinde endorfin ve monoamin nörotransmiterlerinin salınımını tetikler, böylece antidepresanların etkilerini taklit eder ve fiziksel aktiviteyi ilaç tedavilerine uygun bir alternatif haline getirir. Fiziksel aktivitenin 4-6 yaş arası okul öncesi çocuklarda özellikle dikkat, hafıza, davranış ve akademik başarı alanlarında motor becerileri ve bilişi geliştirdiği gösterilmiştir (Sefen vd., 2020: 587560).

Araştırmalar tutarlı bir şekilde, OSB'li çocuklar ve ergenler için fiziksel aktivite katılımının bir dizi fiziksel, psikolojik ve sosyal fayda sağlayabileceğini göstermektedir (Jachyra vd., 2020:613).

Fiziksel Faydalar

Düzenli fiziksel aktivite katılımı, OSB'li çocuk ve gençlerin deneyimlediği birincil duruma özgü semptomların ötesine uzanan çok çeşitli fiziksel ve ruhsal sağlık yararları sağlayabilir (Biddle vd., 2019:146). Fiziksel aktivitenin OSB'li bireylerde motor becerileri ve motor kontrolü geliştirebileceği, genel zindeliği ve fiziksel sağlığı geliştirebileceği ve uyku kalitesinde iyileşme sağlayabileceği gösterilmektedir (Jachyra vd., 2020:613).

Fiziksel aktivite müdahalelerinin OSB'li gençler üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmaların sonuçlarına göre, özellikle manipülatif becerilerin, hareket becerilerinin ve kas gücünün/dayanıklılığının gelişimini hedefleyen müdahaleler için fiziksel aktivite müdahalelerine maruz kalan katılımcılar için genel olarak orta düzeyde olumlu bir etki olduğunu göstermektedir (Jachyra vd., 2020:613).

18 yaşına kadar 195 OSB'li çocuğu içeren 15 egzersiz tabanlı müdahalenin meta-analizi, fiziksel aktivite eğitiminin çocukların denge

becerileri üzerinde büyük oranda olumlu etkisi olduğunu göstermektedir (Djordjević vd., 2022:90).

Otizm spektrum bozukluğu olan 1193 çocukta motor ve fiziksel aktivite müdahalelerine ilişkin yakın tarihli bir incelemede, top becerileri, denge, koordinasyon ve hareket becerileri gibi temel motor becerileri eğitiminin yanı sıra futbol, dans, kapalı alanda tırmanma, masa tenisi, trambolinde atlama, jimnastik ve Tai chi gibi motor aktivite/spor müdahalelerinin etkisi değerlendirilmiştir. Yazarlar, standart motor testleri kullanılarak değerlendirilen temel motor becerilerinde müdahale sonrası orta ila büyük gelişmeler bildirmiştir (Ruggeri vd., 2020:544).

Fiziksel aktivite müdahalelerinin OSB'li gençler üzerindeki etkisini değerlendiren çalışma sonuçlarına göre, özellikle manipülatif becerilerin, hareket becerilerinin, beceriyle ilgili zindeliğin ve kas gücünün/dayanıklılığının gelişimini hedefleyen müdahalelerde fiziksel aktivite müdahalelerine maruz kalan katılımcılar için genel olarak orta düzeyde olumlu bir etki olduğu gösterilmiştir (Healy vd., 2018:1572).

Ayrıca orta-şiddetli fiziksel aktivite, obezite ile ilişkili riskleri azaltabilir. Obezitenin, Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği ile ölçülen OSB özelliklerinin ortaya çıkışı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. OSB'li çocuklarda obezite oluşumu, fiziksel aktiviteye dahil olmak için kaba motor becerilerin eksikliği ve daha fazla eğitim süresi sağlamak için boş zamanın azaltılması gibi çeşitli nedenlerle artabilir (Becerra vd., 2020:744).

Duyusal Akademik Ve Psikolojik Faydalar

OSB'li bireylerin, fiziksel aktivite katılımı stres ve kaygıda gözlemlenen azalmalarla ve kendine zarar veren ve kendini uyaran davranışlarda azalmalarla psikolojik iyilik haline de katkıda bulunabilir (Jachyra vd., 2020:613). Çalışmalar, gelişmiş motor becerilerin, stereotipik davranışları azaltmanın yanı sıra sosyal becerileri de olumlu etkilediğini göstermiştir (Sefen vd., 2020: 587560). Davranışsal patlamalar ve saldırganlık olaylarının görülme sıklığını azaltabilir. Araştırmalar, OSB'li öğrencilerin fiziksel aktivite uygulamalarından sonra artan görev-içi davranışlar gösterdiğini göstermiştir (Mıramontez S.K.H ve Schwartz, 2016:405).

OSB'deki ayırt edici semptomlardan biri olan stereotipik davranışlar üzerinde egzersiz müdahalelerinin etkilerini değerlendirmek için 274 OSB'li çocuğu içeren 22 çalışmanın meta-analizi gerçekleştirilmiştir. Özellikle yüksek yoğunluklu egzersizi takiben motor stereotipiklerde orta ila büyük ölçekli iyileştirmeler bulmuşlardır (Teh vd., 2021:2934). Yakın zamanda yapılan bir inceleme ve meta-analiz, 5 ila 17 yaş arasındaki OSB'li çocuklarda egzersiz eğitiminin yönetici işlevler, özellikle bilişsel esneklik ve engelleyici

kontrol üzerinde küçük ila orta düzeyde yararlı etkileri olduğunu bulmuştur (Liang vd., 2022:75).

Egzersiz, beyinde endorfin ve monoamin nörotransmitterlerinin salınımını teşvik ederek antidepresanların etkilerini taklit eder ve fiziksel aktiviteyi ilaç tedavilerine uygulanabilir bir alternatif haline getirir (Zhao ve Chen, 2018:6133).

Sosyal Faydalar

Fiziksel aktivite, topluma dahil olmayı kolaylaştırmanın yanı sıra sosyal ve iletişim becerilerini geliştirmeyle ilişkilendirilmiştir (Jachyra vd., 2020:613).

Otizm Spektrum Bozukluğu'nun temelindeki sosyal eksiklikler nedeniyle, uyarlanmış fiziksel aktivite alanı da dahil olmak üzere araştırmacılar, uzun zamandır bu alandaki gelişimi olumlu yönde etkilemeye çalışmaktadır. Mevcut meta-analize, sosyal işlevsellik kategorisindeki sonuçları ölçen (sosyal iletişim, uyarlanabilir işlevsellik ve uygun oyun davranışları gibi faktörlerle ilgili sonuçları kapsayan) birden fazla çalışma dahil edilmiştir. OSB'li genç bireylerde sosyal işlevselliğin fiziksel aktivite müdahalelerinin uygulanmasıyla orta düzeyde etkilendiğini gösterilmiştir. Fiziksel aktivite ortamlarında meydana gelen sosyal gelişime katkıda bulunan çeşitli faktörler olduğu varsayılmaktadır. Bunlar arasında fiziksel aktivitenin uygun oyun davranışını teşvik etme, akranlar, kardeşler ve eğitmenlerle etkileşimleri teşvik etme ve insanlarla olumlu bir şekilde etkileşime girerek sosyal geri çekilmeyi önleme yeteneği yer almaktadır (Healy vd., 2018:1572).

5-8 yaş arası çocuklar üzerinde yapılan bir araştırma, 12 haftalık yapılandırılmış bir fiziksel aktivite programına katılan spektrumdaki çocukların sosyal işlevlerinde önemli gelişmeler olduğunu göstermiştir (Zhao ve Chen, 2018:6133).

OSB DE FİZİKSEL AKTİVİTENİN UYGULANMASI

Fiziksel aktivite ve egzersiz OSB dahil olmak üzere çocuklarda uygun görev-içi davranışları artırmak için umut verici bir müdahaledir. Fiziksel Aktivite Kılavuzunun güncel baskısı, 6 ile 17 yaşları arasındaki engelli ve engelsiz çocukların ve ergenlerin günde en az 60 dakika orta-şiddetli fiziksel aktivite yapmalarını önermektedir (Nicole vd., 2021:560). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezide aynı şekilde, fiziksel olarak engelli bireyler de dahil olmak üzere çocuklar için her gün en az 60 dakika orta-şiddetli fiziksel aktivite önermektedir (Golden ve Getchell, 2017:97).

OSB'li bireyler için, fiziksel aktivite araştırmalarının çoğu, kendini uyarıcı davranışları azaltmak için aktiviteyi kullanmaya odaklanır. Jogging en yaygın müdahale olurken, paten kayma, mekik, kol çemberleri ve parmak dokunuşlarını içeren esnemeler ve topla yakalama da uyumsuz davranışları azaltmak için etkili müdahaleler olmuştur. Ayrıca dikkat çekici bir şekilde, etkinlik sırasında harcanan çaba, çeşitli davranış düşüşlerine neden olmuştur. Örneğin, koşu bandında koşma veya koşu gibi kuvvetli egzersizlerin kendi kendine uyarıcı davranışları azaltmada top oynama veya sabit bisiklet sürmeyi yavaşlatma gibi hafif egzersizlere göre daha büyük bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Mıramontez S.K.H ve Schwartz, 2016:405).

Otizmli çocuklarda kaba motor programının geliştirilmesi için büyük kas grupları kullanılarak yapılan fiziksel aktiviteler önemlidir. Bu aktivitelere örnek olarak Koşu, bisiklet, Yürüyüş, Yüzme, trambolin, İp atlama, Futbol veya basketbol gibi yapılandırılmış oyunlar oynamak verilebilir.

Jogging, OSB'de incelenen en yaygın egzersizlerden biridir ve bunu su bazlı egzersizler ve ardından çeşitli aerobik aktiviteler izler (Young ve Furgal , 2016:180).

Bir çalışmada, ergen erkeklerle öğretimsel (akademik) bir oturumdan veya toplum temelli bir atölye çalışmasından önce 8-20 dakika koşu yapıldığında akademik ve iş performansını geliştirirken kendini uyarıcı davranışları azalttığı bulunmuştur. Başka bir çalışma da ise, sınıf aktivitesinden önce 15-20 dakikalık grup koşularının OSB'li çocuklarda akademik tepkiyi iyileştirdiği, ancak stereotipik hareketleri önemli ölçüde etkilemediği bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise, OSB'li bireylerde 10 hafta boyunca haftada iki ila üç gün eğitici faaliyetlere katılmadan önce bir trambolinde egzersiz uygulaması yapıldığında uygulama sonrasında öğretim sırasında dikkatin arttığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, egzersizin bu çocuklar için stereotipi ile aynı hissi yaratabileceği kaydedilmiştir (Young ve Furgal , 2016:180).

Su temelli egzersiz müdahaleleri, OSB'li çocuklarda sıklıkla kullanılmıştır. Bir çalışmada, OSB'li çocuklarda yüzmenin davranışsal ve sosyal beceriler üzerindeki etkilerini belirlemek için 10 haftalık bir yüzme programı (haftada 2 seans) uygulanmıştır. Yazarlar çalışma sonrasında OSB'li çocuklarda motor becerilerde gelişme ve antisosyal davranışlarda azalma bildirmişlerdir (Pan, 2010:9).

DeJesus ve ark., dansın çocukları olumlu etkilediğini ve sosyal davranışlar, iletişim becerileri ve psikolojik sağlık gibi birçok semptomu iyileştirdiğini ifade etmişlerdir (DeJesus vd., 2020: 102299).

Video modelleme

OSB'li çocuklar için fiziksel aktivite seviyelerini artırabilecek video modelleme gibi çeşitli öğretim yöntemleri vardır. Fiziksel aktivite sırasında eğitim, genellikle sözlü iletişime ve sosyal etkileşimlere dayanır. Bu 2 davranışsal yönü, OSB'li kişilerde uygulamak zor olabilir. Buna karşılık OSB'li çocuklar görsel bilgileri işlemede güçlü yönlere sahiptir. Video modelleme, OSB'li çocuklar için, sürekli olarak bir beceriyi sergileyen bir modelin (örneğin, hareketli benlik, akran) kullanımını içeren, kanıta dayalı bir uygulamadır. Bu alternatif talimat modu bir bilgisayarda, televizyon monitöründe veya bir tablet veya telefon dahil olmak üzere çeşitli elde tutulan cihazlarda görüntülenebilir. Fiziksel aktivite sırasında kullanılan en yaygın öğretim stratejilerinden biridir (Bittner vd., 2017:242).

Egzersiz Buddy

Apple ve Android taşınabilir cihazlarda mevcut olan Exercise Buddy uygulaması (EB uygulaması), OSB'li çocuklar için görsel bir egzersiz sistemine dayanmaktadır. David Geslak'ın öncülüğünü yaptığı EB uygulaması, OSB 'li bireylerin öğretmenlerine ve ebeveynlerine eğitim teknikleri sağlamak için geliştirilmiştir. EB uygulaması, OSB 'de Ulusal Profesyonel Gelişim Merkezi tarafından desteklenen video modelleme gibi kanıta dayalı uygulamaları bütünleştirir ve değişen sürelerde 180'den fazla egzersiz videosu içerir. EB uygulamasını kullanarak ebeveynler ve öğretmenler, fiziksel aktiviteleri öğretme konusunda çok az tecrübesi olanlar da dahil olmak üzere, OSB'li çocuklarına fiziksel aktivite eğitimi ve motor beceri uygulaması sağlayabilir (Bittner vd., 2017:242).

Exergaming sistemleri

Exergaming sistemleri, nispeten sınırlı alanlarda fiziksel aktiviteye izin verecek şekilde tasarlanmıştır. Bu, bireylerin evde veya okulda fiziksel olarak aktif olmasına yardımcı olur. Exergames ayrıca nispeten ucuzdur ve tüm halkın kullanımına açıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 215 aileyi kapsayan bir ankette, OSB teşhisi konan çocukları olan ailelerin % 82'si en az bir exergaming sisteme sahip olduğu belirtilmiştir (Fang vd., 2019:1089).

BİREYSEL VE GRUP MÜDAHALESİ

Bir grup durumu içinde düzenlenen fiziksel aktivite programları (takım arkadaşları, akranlar, koçlar ve öğretmenler) gelişimsel engelli çocuklar arasındaki özellikle sosyal gelişimi artırabilir. Sosyal bağlamda grup temelli fiziksel aktivitenin uygulanması, sosyal etkileşimler için fırsatlar sunacaktır. Grup oluşturma, sosyal davranışı ve iletişimi kolaylaştırabilir. Ancak spesifik özelliklere ve davranışlara sahip OSB'li çocuk için dikkate alınması gereken grup temelli etkinliklerin avantajları ile birlikte

dezavantajları da vardır. OSB'li çocuklar için bireyselleştirilmiş eğitim programları kavramı artık daha yüksek oranda kabul edilmektedir. Ayrıca mantığa aykırı olmasına rağmen, gruptan ayrı bir şekilde uygulanan kişiselleştirilmiş programlar, OSB'li çocuklar için sosyal beceri gelişimi açısından da daha avantajlı görünmektedir (Sefen vd., 2020: 587560).

Sowa ve Mulenbroek 2012 de yaptıkları çalışmalarında, bireysel temelli müdahalelerin OSB'li çocuklar için daha özel programlar sunduğunu belirterek grup faaliyetleriyle ilişkili öngörülemeyen olaylar nedeniyle stres seviyelerini azalttığı sonucuna varmıştır. Ayrıca Bireysel yaklaşım, OSB'li çocuğu, grup üyeleri tarafından yanlış anlaşılmadan kaynaklanan olumsuz duygulardan ve ayrıca takım arkadaşları veya rakipler arasındaki gerilimlerden de korumaktadır (Sowa ve Meulenbroek, 2012:46).

Başka bir meta-analiz çalışması, grup temelli fiziksel aktivite programlarının kullanımını destekleyen kanıtlar sunmuştur. Grup temelli fiziksel aktivitenin nitel ve nicel değerlendirmeleri, programların sosyal beceri geliştirme fırsatları sağladığı sonucuna varmıştır (Howells vd., 2019:3290).

Çok özel özelliklere ve davranışlara sahip Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuk için dikkate alınması gereken grup temelli aktivitelerin açıkça avantajları ve dezavantajları vardır. Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklar için son derece bireyselleştirilmiş eğitim programları kavramı artık yaygın olarak kabul görmüştür, çünkü her çocuğun temel Otizm Spektrum Bozukluğu ve komorbidite semptomlarının benzersiz bir sunumu vardır. Gruptan izole bir şekilde sunulan bireyselleştirilmiş bir programın, Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocukların sosyal becerilerinin gelişimi açısından avantajlı olduğu görülmektedir (Sefen vd., 2020: 587560).

Aslında bu iki uygulamanın da avantajlarını kullanmak gerekir. Önemli olan çocuğun ihtiyaçlarına göre bu uygulamaları uygun zamanda kullanmaktır. Öncelikli olarak bireysel eğitim programları ile bireyin fiziksel aktiviteye yönelik fiziksel ve zihinsel yeterliliği kazandırılarak daha sonra aşamalı olarak grup uygulamalarına geçilebilir.

FİZİKSEL AKTİVİTE UYGULAMALARINDA STRATEJİLER

Otizm spektrum bozukluğu yaşayan bireylere yönelik fiziksel aktivite sırasında sosyal çevreyi dikkate alarak ve zorlukları aşmak için stratejiler geliştirerek müdahaleleri kolaylaştırmak mümkündür.

En önemli stratejiler:

1. Kişinin güçlü ve zayıf yönlerini bilin (örneğin ilgi alanları, saplantıları, ayırt edici özellikleri, neyin kabul edilebilir olup neyin olmadığını);

2. Kişiyi aşamalı olarak bir faaliyete entegre edin (örneğin, onları daha önce gösterin, tesisleri ziyaret edin, tek başına başlayın ve ardından katılımcıları ekleyin);

3. Bir rutin benimseyin (örneğin, ders / alıştırmalardan önce ısınma süresi);

4. Mesajları iletirken bir yapı kullanın (örneğin, kısa ve kesin talimatlar verin, gencin size baktığından, dikkatini verdiğinden emin olun);

5. Müdahale eden herkes arasında tutarlılığı teşvik edin; aynı stratejileri kullanın (örneğin, aynı yaklaşımlar, gençle aynı iletişim yolları);

6. Diğer katılımcıları OSB'li bireylerin gerçekliği hakkında bilgilendirmek ve diğer katılımcıların herhangi bir şekilde gözdağı veya dışlanmasını azaltmak için tetikte olmak (Duquette vd., 2016:40).

Fiziksel aktivite eğitimlerinde çocukların taklit becerilerinin, hareketin taklidi sağlanarak fiziksel aktivite uygulaması sağlanabilir. Burada dikkat edilmesi gereken durum çocukların kapasitesine göre aktiviteyi belirlemektir. Kesinlikle zor olmamalı ancak çok da basit olmamalıdır.

FİZİKSEL AKTİVİTEDE EBEVEYN KATILIMI

OSB için hemen hemen tüm tedavi yöntemlerinde ebeveynlerin çok önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Ebeveynler bir zamanlar OSB'nin nedeni olarak kabul edilmekteydi günümüzde ise OSB'li çocuğa yönelik tüm gelişim alanlarında en önemli kaynak ve en etkili faktör olarak kabul edilmektedir. Ebeveyn desteği ve katılımı, fiziksel aktivite temelli müdahalelerin ve OSB bireylerini fiziksel olarak aktif tutmanın önemli bir bileşeni olarak görünmektedir (Sefen vd., 2020: 587560).

Ebeveynler bu bağlamda çok önemlidir ve çocuklarının çocukluk ve ergenlik döneminde yerleşmiş olan fiziksel aktivite alışkanlıkları üzerinde önemli bir etkiye sahiptirler (Arnell vd., 2020:2243).

Ebeveyn desteğinin, nörotipik çocuklar ve gençler arasında fiziksel aktivite davranışının kilit belirleyicisi olduğu, ebeveyn fiziksel aktivite destek davranışı ile çocuk ve genç fiziksel aktivite davranışı arasında orta büyüklükte bir ilişkinin meta analitik kanıtı olduğu gösterilmiştir. Ebeveyn fiziksel aktivite destek davranışı, somut (örn. Finansal destek, ulaşım, birlikte aktif olma) veya soyut (örn. Teşvik, bilgi) destek biçimleri yoluyla çocuk fiziksel aktivite davranışının kolaylaştırılması olarak tanımlanır. Ebeveyn fiziksel aktivite destek davranışı, engelli çocukları ve gençleri fiziksel aktivite davranışına dahil etmek için önemlidir (Brown vd., 2020:1587)

2020 yılında yapılan bir çalışmada ebeveynlerin uzman profesyoneller tarafından yönetilen programların geliştirilmesi çağrısında bulunduğu ifade edilmiştir. Bu ebeveynler, çocuklarını fiziksel aktiviteye nasıl dahil edecekleri konusunda profesyonellerden bilgi ve fikir istediklerini belirtmişlerdir. Bazı durumlarda, ebeveynler, fiziksel aktiviteyi çocuklarına teşvik etmek için, fiziksel aktiviteyi bir öncelik haline getirmek ve takvimlerinde planlama yapmak gibi stratejiler sunmuşlardır. Dahası, OSB'li çocukların teknolojiye ilgi duyduğu gerçeği göz önüne alındığında, ebeveynler teknolojiyi çocukları için bir ödül sistemi olarak kullandıklarını ifade etmişlerdir (Columna vd., 2020:107).

SONUÇ

Fiziksel egzersiz ve aktivitenin davranışsal, sosyal, akademik ve fiziksel performans üzerindeki etkilerini değerlendirmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, bu alandaki araştırmaların çoğu, egzersizin davranışsal, bilişsel veya sosyal beceriler işlevi üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. Fiziksel aktivite ve egzersizin, bu popülasyonda fiziksel uygunluk ve diğer faktörlerde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Aerobik egzersizin bu çocuklar için akademik performansı artırdığı belirtilmiştir. Bazı çalışmalar, egzersizin stereotipik davranışlar yoluyla kendi kendini uyarmada kısa vadeli bir azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Bununla birlikte, egzersizin OSB üzerindeki etkilerini incelemek için daha titiz çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

Arnell, S., Jerlinder, K., & Lundqvist, L.-O. (2020). Parents' perceptions and concerns about physical activity participation among adolescents with autism spectrum disorder. *Autism*, 24(8), Pages 2243-2255.

Arnell, S., Jerlinder, K., & Lundqvist, L.-O. (2017). Perceptions of Physical Activity Participation Among Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Conceptual Model of Conditional Participation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(5), 1792–1802.

Bandini, L., Gleason, J., Curtin, C., Lividini, K., Anderson, S., Cermak, S., Maslin, M., & Must, A. (2013). Comparison of physical activity between children with autism spectrum disorders and typically developing children. *Autism*, **17**, 44–54.

Becerra, L. A., Higbee, T. S., Vieira, M. C., Pellegrino, A. J., & Hobson, K. (2020). The effect of photographic activity schedules on moderate-to-vigorous physical activity in children with autism spectrum disorder. *Journal of Applied Behavior Analysis*. 54(2), 744-759.

Biddle S. J., Ciaccioni S., Thomas G., Vergeer I. (2019). Physical activity and mental health in children and adolescents: An updated review of reviews and an analysis of causality. *Psychology of Sport and Exercise*, 42, 146–155.

Bittner M.D., B. Rigby B.R., Silliman-French L., Nichols D.L., Dillon S.R. (2017). Use of technology to facilitate physical activity in children with autism spectrum disorders: A pilot study, *Physiology & Behavior*. Volume 177, 1. Pages 242-246.

Brown D. M , Arbour-Nicitopoulos K.P., Ginis K.A.M., Latimer-Cheung A. E. And Bassett-Gunter R. L., (2020). Examining the relationship between parent physical activity support behaviour and physical activity among children and youth with autism spectrum disorder. *Autism.* 24(7), 1587-1929.

Buchanan, A. M., Miedema, B., & Frey, G. C. (2017). Parents' Perspectives of Physical Activity in Their Adult Children With Autism Spectrum Disorder: *A Social-Ecological Approach. Adapted Physical Activity Quarterly, 34(4), 401–420.*

Casey, A. F., Quenneville-Himbeault, G., Normore, A., Davis, H., & Martell, S. G. (2015). A Therapeutic Skating Intervention for Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatric Physical Therapy,* 27(2), 170–177.

Columna, L., Felizola, G., Prieto, L., Myers, B., Streete, D., & Lightburn, A. (2020). The experiences of Hispanic families of children with autism spectrum disorder regarding physical activity. *Research in Developmental Disabilities,* 107.

Corvey, K., Menear, K. S., Preskitt, J., Goldfarb, S., & Menachemi, N. (2015). Obesity, Physical Activity and Sedentary Behaviors in Children with an Autism Spectrum Disorder. *Maternal and Child Health Journal,* 20(2), 466–476.

Curtin, C., Jojic, M., and Bandini, L. G. (2014). Obesity in children with autism spectrum disorder. *Harv. Rev. Psychiatry* 22, 93–103.

DeJesus, B. M., Oliveira, R. C., de Carvalho, F. O., de Jesus Mari, J., Arida, R. M., and Teixeira-Machado, L. (2020). Dance promotes positive benefits for negative symptoms in autism spectrum disorder (ASD): a systematic review. *Complement. Ther. Med.* 49:10229.

Djordjević M., Memisevic H., Potic S., Djuric U. (2022). Exercise-based interventions aimed at improving balance in children with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Perceptual and Motor Skills*, 129(1), 90–119.

Doherty A. J., Jones S. P., Chauhan U., Gibson J. M. E. (2018). An integrative review of multicomponent weight management interventions for adults with intellectual disabilities. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 31, 39–51.

Duquette M.M., Carbonneau H., Roult R., Crevier L. (2016). Sport and physical activity: Facilitating interventions with young people living with an autism spectrum disorder, *Physical Activity Review*. vol. 4. 40-49.

Fang, Q., Aiken, C. A., Fang, C., & Pan, Z. (2019). Effects of Exergaming on Physical and Cognitive Functions in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Games for Health Journal.* 8(2).

Genovese, A.; Butler, M.G. (2023). The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes,* 14, 677.

Golden, D., & Getchell, N. (2017). Physical Activity Levels in Children With and Without Autism Spectrum Disorder When Playing Active and Sedentary Xbox Kinect Videogames. *Games for Health Journal, 6(2), 97–103.*

Gregor, S., Bruni, N., Grkinic, P., Schwartz, L., McDonald, A., Thille, P., Jachyra, P. (2018). Parents' perspectives of physical activity participation among Canadian adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders,* 48, 53–62.

Healy, S., Nacario, A., Braithwaite, R. E., & Hopper, C. (2018). The effect of physical activity interventions on youth with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Autism Research,* 11(6), 818–833.

Healy, S., Garcia, J. M., & Haegele, J. A. (2018). Environmental Factors Associated with Physical Activity and Screen Time Among Children With and Without Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 50:1572–1579.

Howells, K., Sivaratnam, C., May, T., Lindor, E., McGillivray, J., & Rinehart, N. (2019). Efficacy of Group-Based Organised Physical Activity Participation for Social Outcomes in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 49.

Jachyra, P., Renwick, R., Gladstone, B., Anagnostou, E., & Gibson, B. E. (2020). Physical activity participation among adolescents with autism spectrum disorder. *Autism,* 25(3), Pages 613-626

Jones, R. A., Downing, K., Rinehart, N. J., Barnett, L. M., May, T., McGillivray, J. A., Hinkley, T. (2017). Physical activity, sedentary behavior and their correlates in children with Autism Spectrum Disorder: A systematic review. *PLOS ONE,* 12(2), e0172482.

Ketcheson, L., Hauck, J. L., & Ulrich, D. (2017). The levels of physical activity and motor skills in young children with and without autism spectrum disorder, aged 2–5 years. *Autism.* 22(4). 414–423.

Kim, B., Lee, D., Min, A., Paik, S., Frey, G., Bellini, S., … Shih, P. C. (2020). PuzzleWalk: A theory-driven iterative design inquiry of a mobile game for promoting physical activity in adults with autism spectrum disorder. *PLOS ONE.* 15(9), e0237966.

Liang X., Li R., Wong S. H. S., Sum R. K. W., Wang P., Yang B., Sit C. H. P. (2022). The effects of exercise interventions on executive functions in children and

adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 52(1), 75–88.

Lombardo, B, D'Argenio, V, Monda, E, Vitale, A, Caiazza, M, Sacchetti, L, vd. (2020). Genetic analysis resolves differential diagnosis of a familial syndromic dilated cardiomyopathy: a new case of Alström syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 8:e1260–7.

Mıramontez S.K.H, Schwartz I.S., (2016). The Effects of Physical Activity on the On-Task Behavior of Young Children with Autism Spectrum Disorders *International Electronic Journal of Elementary Education.* 9(2), 405-418.

Nicole A. Fiscella, Layne K. Case, Jaehun Jung, Joonkoo Yun, (2021). Influence of Neighborhood Environment on Physical Activity Participation among Children with Autism Spectrum Disorder, *Autism Research* 14: 560–570.

Pan CY (2010). Effects of water exercise swimming program on aquatic skills and social behaviors in children with autism spectrum disorders. *Autism.* 14(1), 9-28.

Ranieri A, Mennitti C, Falcone N, La Monica I, Di Iorio MR, Tripodi L, Gentile A, Vitale M, Pero R, Pastore L, D'Argenio V, Scudiero O and Lombardo B (2023). Positive effects of physical activity in autism spectrum disorder: how influences behavior, metabolic disorder and gut microbiota. *Front. Psychiatry* 14:1238797.

Ruggeri, A., Dancel, A., Johnson, R., & Sargent, B. (2020). The effect of motor and physical activity intervention on motor outcomes of children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism*, 24(3), 544-568.

Sefen, J. A. N., Al-Salmi, S., Shaikh, Z., AlMulhem, J. T., Rajab, E., & Fredericks, S. (2020). Beneficial Use and Potential Effectiveness of Physical Activity in Managing Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14.

Sowa, M., and Meulenbroek, R. (2012). Effects of physical exercise on Autism Spectrum Disorders: a meta-analysis. *Res. Autism Spectr. Disord.* 6, 46–57.

Srinivasan, SM, Pescatello, LS, and Bhat, AN. (2014). Current perspectives on physical activity and exercise recommendations for children and adolescents with autism spectrum disorders. *Phys Ther*. 94:875–89.

Teh E. J., Vijayakumar R., Tan T. X. J., Yap M. J. (2021). Effects of physical exercise interventions on stereotyped motor behaviors in children with ASD: A meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(7), 2934–2957.

Tiner, S., Cunningham, G. B., & Pittman, A. (2021). "Physical activity is beneficial to anyone, including those with ASD": Antecedents of nurses recommending physical activity for people with autism spectrum disorder. *Autism*, 576-587.

Wang S, Chen D, Yang Y, Zhu L, Xiong X, Chen A, (2023). Effectiveness of physical activity interventions for core symptoms of autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis, *Autism Research.*16:1811–1824.

Young S and Furgal K. (2016). Exercise Effects in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Short Review**,** *Autism* Open Access. 6:3 180.

Zhao, M., and Chen, S. (2018). The effects of structured physical activity program on social interaction and communication for children with autism. *Biomed Res. Int.* 2018:1825046.

Anal Fissür

Abdulkadir ÇELİK [1]

1- (Op.Dr.), Gaziantep Dr.Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, c.abdulkadir@hotmail.com ORCID: 0000-0002-5537-7791

ÖZET

Anal fissürler, anal kanalın epitelinde meydana gelen yırtıklardır ve toplumda oldukça yaygın olduğu düşünülmektedir. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, kabızlık, uzun süreli diyare, anal cerrahi ve anal ilişki gibi faktörler fissür oluşumunda rol oynar. Belirtiler arasında en sık görülen semptomlar anal ağrı ve kanamadır. (1)

Tedavi seçenekleri arasında ilk aşamada konservatif tedavi önerilmektedir. Konservatif tedavide yüksek lif içerikli diyet, laksatifler ve ılık su oturma banyoları önerilmektedir. Bu yöntemlerden fayda görmeyen hastalarda topikal nitrogliserin, kalsiyum kanal blokerleri ve botulinum toksin enjeksiyonu gibi tedaviler uygulanabilir. (2,3) Bu tedavilere yanıt vermeyen kronik anal fissürlü hastalarda cerrahi müdahale önerilir. Lateral internal sfinkterotomi, altın standart cerrahi tedavi olarak kabul edilir. (1,4,5)

Sonuç olarak, anal fissürlerin etkili yönetimi için hastanın semptomlarının ciddiyeti ve ilk tedavilere yanıtı göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmelidir. (6,7)

Anahtar Kelimeler – anal fissür, anal ağrı, anal kanama, sfinkterotomi, genel cerrahi, anorektal hastalıklar

GİRİŞ

Anal fissürler, anal kanal epitelinde oluşan yırtıklardır. Toplumda çok sık görüldüğü düşünülmesine rağmen hastaların muayeneden kaçınması nedeniyle insidansını belirlemek güçtür. (7,8) Patofizyolojisi tam aydınlatılamamış olmakla birlikte; kabızlık nedeniyle oluşan sert gaitanın defekasyon sırasında anodermi travmatize etmesi, uzun süreli diyare, geçirilmiş anal cerrahi ve anal ilişki gibi etkenler fissür oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. (1)

Akut ve kronik fissürler olarak ikiye ayrılır. Akut fissürler genellikle küçüktür ve basit tedavilerle veya kendiliğinden iyileşebilmektedir. Kronik fissürler ise daha uzun süreli tedaviler veya cerrahi müdahaleler gerektirebilir. Anal fissürler en fazla posterior orta hatta, daha az olarak anterior orta hatta ve çok nadiren orta hat dışında görülmektedir. Orta hat dışında görülenler atipik fissürlerdir ve Crohn hastalığı, malignite, HIV enfeksiyonu gibi hastalıklarla ilişkili olabilmektedir. (6,7)

Belirti ve Bulgular

Anal ağrı ve kanama şikayetleri en sık görülen semptomlardır. Hastalar tipik olarak dışkılama sırasında makatta batıcı tarzda şiddetli bir ağrı, yanma hissi ve tuvalet kağıdında parlak kırmızı renkli kan bulaşı tarifler. Ayrıca dışkılama sonrası birkaç saate kadar uzayan anal ağrı ve

yanma hissi de olabilmektedir. Ağrı sonucu oluşan internal sfinkter spazmı anoderm dolaşımında azalmaya ve yara iyileşmesinin bozulmasına neden olarak kronik anal fissür gelişimine zemin hazırlar. (1,7)

Hastalar dijital rektal muayeneyi, anoskop veya rektoskopla muayeneyi ağrı nedeniyle tolere edemeyebilirler. Fizik muayenede inspeksiyonla anodermdeki yırtık hattı görülebilir. Kronik fissürlerde ek olarak daha derin yırtık hattı ve buna bağlı internal sfinkterin görünür hale gelmesi, fissür hattı sınırlarındaki dokuda kalınlaşma, dışarı doğru 'skin tag' ve içeri doğru 'hipertrofik papilla' oluşumları görülebilir. (6)

Tedavi

Anal fissür tedavisinde konservatif tedavi güvenli olan ve yan etkileri en az olan seçenektir. (3) Tedavinin amacı ağrıyı keserek spazm ve iskemiyi önlemektir. İlk basamak tedavide anal travmanın azaltılması için yüksek lif içerikli diyet, laksatifler ve ılık su oturma banyosu önerilmektedir. Konservatif tedavilerden istenilen faydayı görmeyen ve şikayetleri uzun süre devam eden hastalarda internal anal sfinkteri gevşetici tedaviler verilebilir. Bu amaçla topikal nitrogliserin, topikal veya oral kalsiyum kanal blokerleri ve botulinum toksin enjeksiyonu uygulanabilir. (2,9,10)

Topikal nitrogliserinler, nitrik oksit yolağı ile kan akımını lokal olarak arttırarak etki gösterirler. En sık görülen yan etkileri baş ağrısıdır. Bu merhemlerin kullanımı sonrası anal sfinkterin ortalama dinlenme basıncındaki düşüş yaklaşık iki saat sürdüğünden bazı hastalarda istenilen fayda görülmeyebilir. (2,7)

Kalsiyum kanal blokerlerinden diltiazem ve nifedipin, oral veya topikal olarak kullanılabilmektedir. Düz kasları gevşeterek etki ederler. Yapılan bazı çalışmalarda sonuçların nitrogliserin ile benzer olduğu, yan etkilerinin ise nitrogliserinlerden daha az olduğu görülmüştür. (2,3)

Botulinum toksin (Botox) enjeksiyonu ile geçici kas paralizi ile anal sfinkter basıncının düşürülmesi sağlanmaktadır. Etkisi günler içinde başlamakta ve dört aya kadar sürmektedir. Önerilen uygulama yeri ve uygulama dozu konusunda henüz bir görüş birliği yoktur. Uzun dönem komplikasyonları az olmasına rağmen sonuçları diğer medikal tedavilerle benzerdir. (10,11)

Medikal tedaviden istenilen faydayı görmeyen, kronik anal fissürü olan hastalarda cerrahi önerilmektedir. Altın standart cerrahi tedavi lateral internal sfinkterotomidir. Tarihsel süreçte anal dilatasyon, posterior internal sfinkterotomi gibi operasyonlar yapılmış, ancak komplikasyonları nedeniyle zamanla terkedilmiştir. (4,12)

İnternal sfinkterotomi ilk olarak 1950 yılında tanımlanmış, ancak başlangıçta posterior orta hattan yapıldığı için 'anahtar deliği' deformitesine sebep olduğu ve buna bağlı fekal inkontinans geliştiği görülmüş. Daha sonra Notaras tarafından basit bir modifikasyonla lateral internal sfinkterotomi

(LIS) tanımlanmış ve daha az komplikasyon olduğu anlaşılmış, günümüze kadar ilk seçenek olarak uygulanmıştır. (4,5)

Lateral internal sfinkterotomi açık ve kapalı teknikle uygulanabilmektedir. Kapalı teknikte intersfikterik aralığa bistüri ile girilir ve mediale doğru internal sfinkter lifleri kesilir. Açık teknikte ise intersfinkterik oluk üzerinden radyal kesi yapılır, internal sfinkter medialinden ve lateralinden diseksiyonla serbestlendikten sonra fissürün seviyesine kadar kesilir. Sfinkterotominin seviyesi orijinal olarak dentat çizgiye kadar tarif edilse de son yıllarda daha konservatif yaklaşım kabul görmeye başlamıştır. Fissür apeksine kadar veya hipertrofik bant serbestlenecek şekilde sfinkterotomi yapılması önerilmektedir. En önemli komplikasyonu fekal inkontinanstır. Yapılan çalışmalarda açık ve kapalı teknik arasında fissür iyileşmesi ve inkontinans açısından anlamlı fark görülmemiştir. Ancak sfinkterotomi yapılan kas miktarı arttıkça nüks oranının azaldığı ve inkontinansın arttığı görülmüştür. (1,7) Diğer cerrahi tedaviler ise fissürektomi, fissürotomi ve lokal ilerletme flepleri cerrahileridir. Fissürotomide kronik fissür hattına yapılan insizyonla anal kanalda gevşeme sağlanır. Fissürektomide ise kronik fissüre bağlı skar dokusu tamamen eksize edilir. Her iki teknikte de yara sekonder iyileşmeye bırakıldığından iyileşme süreleri uzundur. Ayrıca tedavi etkinlikleri sfinkterotomiye göre düşüktür. Lokal ilerletme flepleri, kronik fissürün total eksizyonu sonrası bu alana subkutanöz flep ilerletilmesi tekniğidir. İnkontinans riskinin sfinkterotomiye göre daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, etkinliğini karşılaştıran daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. (1)

SONUÇ

Anal fissürlerin yönetimi hem konservatif hem de cerrahi tedavi seçeneklerini içerir. Konservatif tedavi, düşük yan etki profiliyle güvenli bir başlangıç noktası sunarken, uzun süreli şikayetleri olan hastalarda daha invaziv yaklaşımlar gereklidir. Topikal nitrogliserin, kalsiyum kanal blokerleri ve botulinum toksin enjeksiyonu gibi medikal tedaviler, anal sfinkterin gevşemesini sağlayarak iyileşmeyi destekler. Ancak, bu tedavilerle yanıt alınamayan kronik anal fissür vakalarında lateral internal sfinkterotomi, komplikasyon riskleri dikkatlice değerlendirilerek altın standart olarak uygulanır. Tedavi planı, hastaların semptomlarının ciddiyetine ve tedavilere verdiği yanıta göre bireyselleştirilmelidir. Bu yaklaşım, anal fissürlerin etkin bir şekilde yönetilmesini sağlar. (1,6)

KAYNAKÇA

1. Gardner IH, Siddharthan RV, Tsikitis VL. Benign anorectal disease: hemorrhoids, fissures, and fistulas. Ann Gastroenterol. 2020;33(1):9-18. doi:10.20524/aog.2019.0438
2. Bielecki K, Kolodziejczak M. A prospective randomized trial of diltiazem and glyceryltrinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure. Colorectal Dis. 2003;5(3):256-257. doi:10.1046/j.1463-1318.2003.00440.x
3. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(2):CD003431. Published 2012 Feb 15. doi:10.1002/14651858.CD003431.pub3
4. Villanueva Herrero JA, Henning W, Sharma N, Deppen JG. Internal Anal Sphincterotomy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 3, 2022.
5. Bara BK, Mohanty SK, Behera SN, Sahoo AK, Swain SK. Fissurectomy Versus Lateral Internal Sphincterotomy in the Treatment of Chronic Anal Fissure: A Randomized Control Trial. Cureus. 2021;13(9):e18363. Published 2021 Sep 28. doi:10.7759/cureus.18363
6. Jahnny B, Ashurst JV. Anal Fissures. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 14, 2022.
7. Beaty JS, Shashidharan M. Anal Fissure. Clin Colon Rectal Surg. 2016;29(1):30-37. doi:10.1055/s-0035-1570390
8. Mapel DW, Schum M, Von Worley A. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. BMC Gastroenterol. 2014;14:129. Published 2014 Jul 16. doi:10.1186/1471-230X-14-129
9. Jonas M, Barrett DA, Shaw PN, Scholefield JH. Systemic levels of glyceryl trinitrate following topical application to the anoderm do not correlate with the measured reduction in anal pressure. Br J Surg. 2001;88(12):1613-1616. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01932.x
10. Menteş BB, Irkörücü O, Akin M, Leventoğlu S, Tatlicioğlu E. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. Dis Colon Rectum. 2003;46(2):232-237. doi:10.1097/01.DCR.0000044712.58674.09
11. Gandomkar H, Zeinoddini A, Heidari R, Amoli HA. Partial lateral internal sphincterotomy versus combined botulinum toxin A injection and topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial. Dis Colon Rectum. 2015;58(2):228-234. doi:10.1097/DCR.0000000000000307
12. Notaras MJ. Lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure--a new technique. Proc R Soc Med. 1969;62(7):713.

Eksozom-Bitki Kaynaklı Eksozom Benzeri Nanopartiküller ve Etkileri

Burhan ERTEKİN[1]

Meriç Arda EŞMEKAYA[2]

1- Arş. Gör.; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Ana bilim dalı, burhanertekinn@gmail.com ORCID No: 0000-0003-2804-047X
2- Doç. Dr.; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Ana bilim dalı,mericarda@yahoo.com ORCID No: 0000-0003-0469-4954

ÖZET

Eksozomlar, 30 ile 150 nm arasında değişen boyutlarda bir tür hücre dışı veziküldür ve belirli proteinleri, nükleik asitleri ve düşük moleküler ağırlıklı metabolitleri taşıyarak hücreler arası iletişimde yer alırlar. Eksozomların biyolojik materyalleri alıcı hücrelere aktarmadaki boyutu ve yeteneği onları biyomedikal kullanım için uygun hale getirmiştir. Son zamanlarda, üzüm zencefil, havuç, limon, brokoli gibi yenilebilir bitkilerden elde edilen nano boyutlu veziküller olan yenilebilir bitki kaynaklı eksozom benzeri nanopartiküllere (BKEBN'e) olan ilgi artmış ve tanımlanmıştır. BKEBN'in içindeki biyoaktif bileşiği bozabilecek dış etkenlerden koruyan fosfolipit açıdan zengin karakteristik özellik sunması, vücudumuzdaki kan beyin bariyeri ve plasenta gibi bazı bariyerleri geçebilme yeteneğine sahip olabilmeleri, şu anda insanlar tarafından tüketilen gıdalarda mevcut oldukları için bağışıklık sistemi tarafından tolere edilebilmeleri, doğrulanmış ölçeklenebilirlik ve endüstriyel uygulamalar için uygun olabilmesi, organik meyve ve sebzelerden üretildikleri için toksik olmaması, yetiştirilebilen çok sayıda bitki türünden uzun vadeli temin edilebilirliği bulunabilmesi ve yüksek stabilite göstermesi gibi biyomoleküler avantajlara sahip olması onları memeli kaynaklı ve diğer eksozom türlerinden ayırmaktadır. BKEBN benzersiz kompozisyonel ve morfolojik özelliklere sahip oldukları için farmakolojik olarak aktif moleküller açısından zengindir ve ekzojen molekülleri taşımak için doğal nano taşıyıcı olarak kullanılabilirler. Bu bölümde BKEBN'in ilaç taşıyıcı olarak kullanılabileceğini, türler arası iletişim kurabileceğini, anti-inflamatuar, antikanser, terapötik, antiviral nöro-koruyucu ve yara iyileştirici etkilerinden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler- Eksozom, Bitki Kaynaklı Eksozom Benzeri Nanopartiküller, BKEBN, Hücre dışı vezikül, Nano taşıyıcı

GİRİŞ

Eksozom nedir?

Eksozomların keşfi, sırasıyla Harding vd. (1983) ve Pan vd. (1983) tarafından yayınlanan ve daha sonra Pan vd. (1985) tarafından doğrulanan iki bağımsız makale ile birlikte 1983'lere dayanmaktadır. Bu makalelerde yazarlar, transferrin reseptörlerinin plazma zarlarından retikülositlere hareketini izlemek için etiketli transferrin reseptörleri olan olgunlaşmamış kırmızı kan hücrelerini-retikülositleri kültürlediler. Şaşırtıcı bir şekilde, etiketli transferrin reseptörlerinin retikülositler içinde içselleştirildiğini ve

daha sonra bunların içerisindeki küçük (~50 nm) veziküller içerisine yeniden paketlendiği gözlemlemişlerdir. Başlangıçta yıkım için lizozomlara taşındığı ve hücre dışı olduğu düşünülen bu veziküller, daha sonra olgunlaşan kan retikülositlerinden hücre dışı boşluğa salgılanmıştır. 1989 yılında, Johnstone ve ark. (1989) bu veziküllere "eksozomlar" adını vermişlerdir. Eksozomlar, genellikle mikroveziküller (100–350 nm), apoptotik kabarcıklar (500–1000 nm) ve eksozomları (30–150 nm) içeren hücre dışı veziküller olarak adlandırılan membran veziküllerin geniş bir ailesine aittir. Bu hücre dışı veziküllerin birçok biyolojik süreçte rol oynadığı ve özellikle hücreler arası iletişimde yer aldığına inanılmaktadır (Li vd., 2017:789-804)

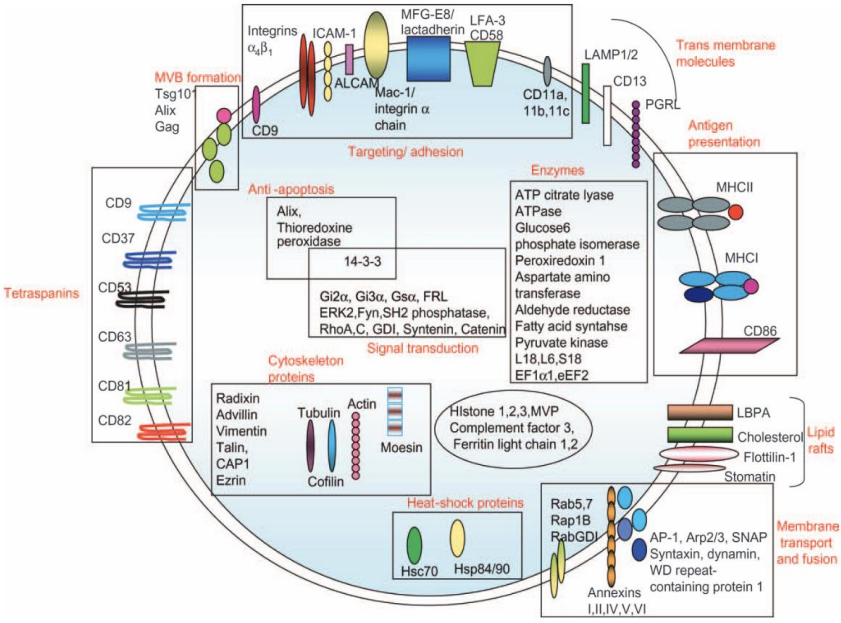
Eksozom içeriği

1. Protein

Eksozomların lipid ve protein içeriği, Western-blotting, floresanla aktive edilen hücre ayırma, immüno-elektron mikroskobu ve kütle spektrometrisi gibi çeşitli tekniklerle kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. Eksozom bileşimi, köken hücre tipine bağlı olarak değişir. Bununla birlikte, eksozomlar bir dizi ortak protein bileşeni içermektedir. Şekil 1'de gösterildiği gibi, eksozomlarda bulunan sitozolik proteinler, eksozomun yerleşmesini ve membran füzyon olaylarını destekleyen Rabs'ı içerir. Annexin I, II, V ve VI dahil olmak üzere annexinler, membran sitoskeleton dinamiklerini ve membran füzyon olaylarını düzenleyebilir. Hücreler arası adezyon molekülü-1, CD146, CD9, EGF-faktör VIII (MFG-E8), CD18, CD11a, CD11b, CD11c, CD166 ve LFA-3/CD58 gibi çeşitli adezyon molekülleri de eksozomal preparatlarda tanımlanmıştır.

Ek olarak, apoptozise katılan tioredoksin peroksidaz II, Alix, 14-3-3 ve galektin 3 gibi birkaç protein de eksozomlarda bulunur. Eksozomlar ayrıca majör histokompatibilite kompleksi MHCI ve MHCII'ye peptit yüklenmesini kolaylaştırabilen ısı şok proteinleri olan Hsp70 ve Hsp90'ı

içermektedir. Eksozomların karakteristik özelliklerinden biri de CD9, CD63, CD81 ve CD82'yi içeren tetraspaninlerdir. Eksozomlar ayrıca sadece antijen sunan hücrelerden izole edilen eksozomlarda bulunan MHCII ve CD86 ve sadece olgunlaşmamış dendritik hücrelerden elde edilen eksozomlarda bulunan MFG-E8/laktadherin gibi hücreye özgü bazı proteinleri de taşımaktadır. Eksozomlar lizo-bisfosfatidik asit bağlayıcı protein Alix gibi vezikül oluşumuna ve taşınmasına katkı sağlayan proteinler açısından da zengindir. Eksozomlarda tespit edilen diğer proteinler, peroksidazlar, pirüvat ve lipid kinazlar ve enolaz-1 gibi metabolik enzimlerdir. Endozomal kökenleriyle ilişkili olarak, eksozomlar tipik olarak endoplazmik retikulum, mitokondri veya nükleer proteinler içermez



Şekil 1: Eksozomların protein bileşimi, adlarını, yerlerini (yani membrana bağlı veya çözünür) ve bazı durumlarda işlevlerini gösterir. GDI, GTP ayrışma inhibitörü; ICAM1, hücreler arası yapışma molekülü-1; CAP-1, adenilil siklazla ilişkili protein; LAMP, lizozomal ilişkili membran proteini-1; PGRL, PG düzenleyici benzeri protein (Schorey ve Bhatnagar, 2008:871-881)

2. *Lipid*

Hücre dışı veziküllerin (EV) lipid içeriği, protein ve nükleik asit içeriklerinden daha az karakterize edilmiştir. EV membranlarındaki yüzlerce lipid türü kütle spektrometrisi ile tanımlanmıştır. Trombosit kaynaklı eksozomlarda en yaygın görülen lipidler kolesterol (%42,5 lipid), fosfatidilkolin (%15,9) ve sfingomiyelin (%12,5) ve bunların türevleridir. İlginç bir şekilde, lipid bileşimleri, eksozomlar ve ana hücreleri arasında büyük ölçüde farklılık gösterirken tek bir hücre hattından gelen eksozomlar arasında daha az farklılık göstermektedir. Eksozomların plazma membranının ana hücrelerine göre daha yüksek miktarda sfingomiyelin, doymamış lipidler ve kolesterol içermesi, eksozomların sertliğine ve bozunmaya karşı dirençlerine katkıda bulunabilir. Eksozom membranının iç ve dış yüzeyleri arasındaki lipid dağılımı eşit değildir ve bu da eksozom stabilitesine katkıda bulunur. Eksozomların aksine, mikroveziküller ana hücrelerininkine benzer bir lipid içeriğine sahipken apoptotik cisimler ana hücrelerinden daha yüksek bir fosfatidilserin içeriği barındırır.

Lipitler ayrıca EV'lerde düzenleyici bir işleve sahiptir. Apoptotik cisimlerin dış zarındaki fosfatidilserinin fagositler için "beni ye" sinyal görevi görmesi iyi bilinen örneklerden biridir. Ek olarak, lipitler inflamasyonu da etkileyebilmektedir. Bronkoalveolar lavaj sıvı zarından elde edilen eksozomlardaki seramid fosfatlar, pasif içiciliğe maruz kalmanın ardından anti-inflamatuar etki göstermektedir. Lipitler EV işlevi için vazgeçilmezdir ve EV'lerdeki lipitlerin kapsamlı bir analizi, eksozomları diğer EV alt tiplerinden izole etmek için ek fizikokimyasal özelliklerin belirlenmesine yardımcı olabilir (Lai vd., 2022:2103222).

3. *Nükleik asit*

DNA, mRNA ve kodlamayan RNA türleri gibi nükleik asit kompleksi eksozom bileşiminin bir parçasını oluşturmaktadır. Eksozomlar genellikle nükleik asitleri, hücre davranışını etkiledikleri ve transkripsiyona

uğradığı hedef hücrelere taşırlar. Buna örnek olarak yapılan bir çalışma, eksozomlar yardımıyla meme kanseri hücrelerine taşınan mitokondriyal DNA'nın, hormonal tedaviye karşı dirençli olan meme kanserinin iyileştirilmesine katkıda bulunabileceğini göstermiştir.

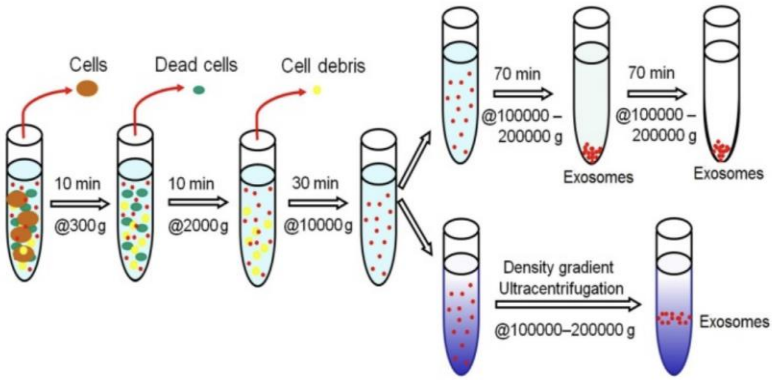
MikroRNA'lar (miRNA'lar), eksozomlarda en çok bulunan RNA türlerinden biridir. Ekzositoz, hematopoez ve anjiyogenez gibi birden fazla biyolojik süreçte rol oynayan miRNA'lar, eksozom aracılı hücresel iletişime katılırlar. Diğer eksozomal RNA türleri arasında ribozomal RNA (rRNA), uzun kodlamayan RNA (lncRNA), transfer RNA (tRNA), küçük nükleer RNA (snRNA), küçük nükleolar RNA bulunur ve bunların hepsi tümör gelişimi gibi biyolojik süreçleri etkiler (Lai vd., 2022:2103222; Gurung vd., 2021:47).

Eksozom izolasyon ve saflaştırma yöntemleri

1. Differansiyel ultra santrifüjleme ve sükroz yoğunluk gradyan santrifüjlemesi

Ultra santrifüjleme şu anda en yaygın kullanılan izolasyon tekniğidir ve aynı zamanda eksozom ekstraksiyonu ve ayırma için altın standart olarak bilinir. Ultra santrifüjleme, esas olarak orijinal çözeltideki her bir bileşenin boyut ve yoğunluk farklılıklarına göre bileşenlerine ayrılmasını ifade etmektedir. Bu nedenle sedimantasyon katsayısında önemli farklılıklara sahip olan olan büyük dozlu örnek bileşenlerinin ayrılması için uygundur. Ultra santrifüjleme esas olarak iki adıma ayrılır: ilk olarak, ölü hücreleri, hücre artıklarını ve büyük boyutlu hücre dışı veziküllerı çıkarmak için bir dizi sürekli düşük-orta hız santrifüjleme uygulanır. İkinci aşamasında ise 100.000 × g'lik daha yüksek hızda bir santrifüj kuvvetiyle eksozomlar izole edilirler. Teknik; kullanımı kolay, çok az teknik bilgi gerektiren, orta derecede zaman alıcı ve çok az veya hiç numune ön işlemi gerektirmemesi gibi avantajlarından ötürü çok sık tercih edilmektedir. Ancak düşük verim ve yüksek hızların eksozomlara verebileceği zarar tekniğin dezavantajları

arasındadır (Zhang vd., 2020:6917-6934). Yoğunluk gradyan santrifüjlemesinin amacı eksozomları saflaştırmaktır ve genellikle eksozomların saflığını artırmak için ultra santrifüjleme ile birlikte kullanılır. Saflaştırılmış eksozom elde etmek için, elde edilen çökeltiler yeniden süspanse edilerek sükroz yoğunluk gradyanı katmanlarına nazikçe yayılır. Daha sonra tekrar 1-2 saat boyunca ultra santrifüjlemeye (100.000-150.000 × g) tabi tutulur. Santrifüj kuvveti ve santrifüj kuvvetlerinin etkisi altında bulunan farklı yoğunluklar altında, yoğunluk ve boyutlardaki bileşenler yoğunluk gradyanının her bölgesinde belirli bantlar oluşturur. Bu yöntem, eksozomların çoğunu çıkarmak için kullanılır. İşlem sürecinin karmaşık olmaması ve eksozomların saflığının yüksek olması bu tekniği öne çıkaran özellikleridir. Ancak zahmetli, zaman alıcı ve profesyonel ultra yüksek hızlı santrifüj ve santrifüj tüpleri gerektirmektedir (Bai vd., 2024:116543).

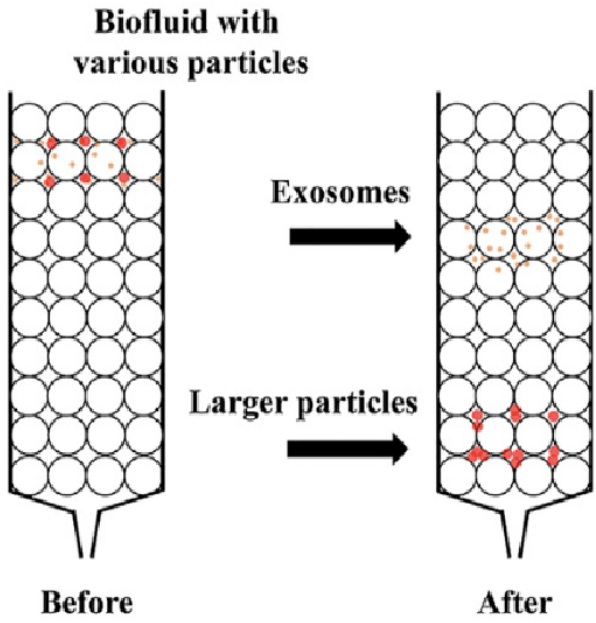


Şekil 2: Diferansiyel ultra santrifüjleme ile eksozomların izole edilmesinin şematik gösterimi (Li vd., 2017:789-804)

2. Boyut dışlama kromatografisi (SEC)

Jel filtrasyon kromatografisi veya jel geçirgenlik kromatografisi olarak da bilinen boyut dışlama kromatografisi (SEC), gözenek boyutundan daha küçük parçacıkları tutmak için gözenekli boncuklara sahip bir kolonun kullanıldığı ve gözenek boyutundan daha büyük parçacıkları hızla elüe ettiği

bir kromatografi tekniğidir. Önce daha büyük kalıntıları çıkarmak için santrifüjleme ve ardından uygun boyutta boncukların kullanıldığı SEC metodu uygulanarak eksozomlar proteinlerden izole edilebilir. Eksozomları proteinden izole etmek için kullanılan boncuklar arasında Sepharose CL-4B, Sephacryl S-400 ve Sepharose CL-2B bulunur. SEC yönteminde giriş numune hacminin kolon hacminden çok daha küçük olması gerekir, aksi takdirde numune eşit olmayan bir şekilde elüe olur ve izolasyon verimliliği azalır. Ayrıca, elüsyon işlemi difüzyondan dolayı numunenin seyrelmesine yol açar ve sonuç olarak izolasyondan sonra başka bir yöntemle yoğunlaştırılması gerekebilir. Bu da verimin azalmasına neden olur. Ancak SEC yönteminde eksozomlar herhangi santrifüj kuvvetine maruz kalmadığından veziküler yapı iyi korunur. Ayrıca düşük maliyet ve izolasyon hızı nedeniyle eksozomların büyük ölçekli işlenmesi için olası bir seçenek olabilir (Wang vd., 2021:894-906).

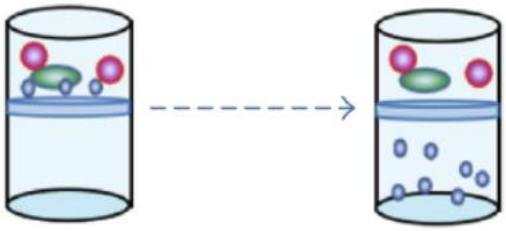


Şekil 3: SEC Yöntemi şekilsel gösterimi (Chen vd., 2022:811971)

3. Ultrafiltrasyon

Ultrafiltrasyon izolasyonu, boyuta veya moleküler ağırlığa dayalı geleneksel filtrasyon yöntemine benzer temellere sahiptir. Bir ultrafiltrasyon membranı, hücre kültürü üst sıvılarında veya vücut sıvılarında eksozomların geçişini engellemek için farklı boyutlarda nanomembranlar veya bir moleküler ağırlık kesme (MWCO) membranı kullanır. Özellikle, MWCO, gözenekli bir malzemeden geçmekte serbest olan en büyük molekülün bağıl moleküler kütlesini ifade eder. 30-100 nm çapındaki eksozomlar, genel proteinlerden daha büyük moleküler kütleye sahip bir tür kistoid gövde olduğundan, araştırmacılar genellikle eksozomları ve diğer makromolekülleri izole etmek için çeşitli boyutlarda membran filtreleri kullanırlar. Yapılan bir çalışma da insan mezenkimal kök hücre kültürü üst sıvısından eksozomları izole etmek için 100 ila 1000 kDa'lık MWCO membranları kullanılmıştır.

Ultrafiltrasyonla eksozom izolasyonu santrifüjleme süresini kısaltmıştır ve özel ekipman gerektirmez. Ancak, membranların tıkanması ve veziküllerin tutulması eksozom kaybına neden olabilir, bu da her adımın sonunda membranların ikinci veya üçüncü kez yıkanmasıyla çözülebilir. Ek olarak, veziküllerin deforme olmasını ve parçalanmasını önlemek için transmembran basıncı sürekli olarak izlenmelidir (Zhang vd., 2018:1800021)

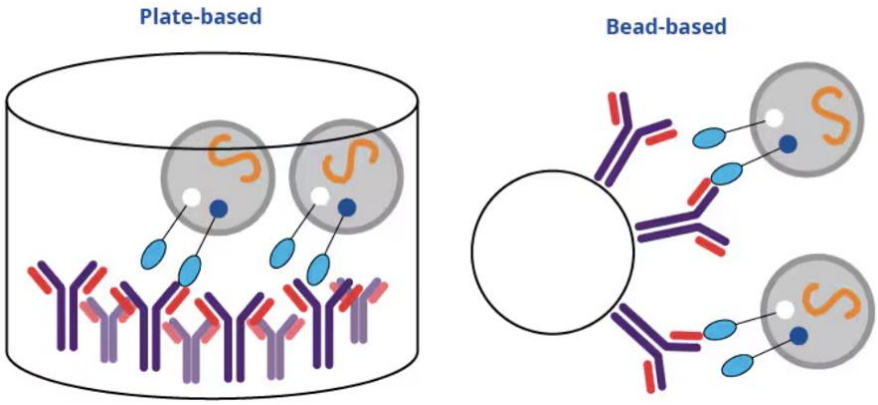


Şekil 4: Ultrafiltrasyon Yöntemi şekilsel gösterimi (Hu vd.., 2022:792046)

4. İmmünoafinite yakalama tabanlı izolasyon

İmmünoafinite kromatografi tabanlı saflaştırma yöntemleri, belirli bir antikora bağlanma afinitesi nedeniyle belirli bir bileşeni bir karışımdan ayırmaya dayanır. Bu teknikte, antikorlar sabit fazda immobilize edilir ve numune akışı, iki sabit ve hareketli faz gerektiren geleneksel kromatografi ayırma yöntemlerine benzer şekilde, numuneyi hareketli bir fazdan geçirir. Numune, immobilize edilmiş antikorlara farklı afinitelere sahip farklı bileşenlere sahip olduğundan, her bir bileşenin elüsyon oranı değişir. Bu nedenle, numunenin geri kalanı ilk önce elüe edildiğinde numune yüzeye bağlanır. Kütle spektrometrisi kullanılarak, hedeflenen numune elüe edilebilir ve daha ileri analiz için de kullanılabilir.

Bu teknik yüksek saflık ve seçicilik, spesifik eksozom izolasyonu gibi avantajlar sunarken, spesifik olmayan bağlanmaların olabilmesi, yüksek maliyete sahip olması, düşük verimlilik gibi nedenler bu tekniği dezavantajlı konuma getirmektedir (Shirejini and İnci, 2022:107814).



Şekil 5: İmmünoafinite yakalama tabanlı izolasyon yöntemi şekilsel gösterimi (bio-techne.com)

Eksozomların karakterizasyonu

1. Nanopartikül izleme analizi (NTA)

Eksozomların fizikokimyasal özelliklerinin (boyut, şekil, yüzey yükü, yoğunluk ve gözeneklilik gibi) değerlendirilmesi, biyolojik etkileşimlerini belirlemek için gereklidir ve bu nedenle bu özelliklerin doğru bir şekilde belirlenmesi son derece önemlidir. Eksozomları karakterize etmek için rutin olarak çeşitli teknikler kullanılmıştır. Bunlar *Nanopartikül izleme analizi* **(**NTA), DLS, akış sitometrisi (Flow cytometry), elektron mikroskobu ve AFM şeklindedir. Ancak bu tekniklerin her birinin dikkate alınması gereken kendi sınırlamaları vardır. Eksozom karakterizasyonu, biyofiziksel, moleküler ve mikroakışkan yöntemler dahil olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Biyofiziksel yöntemler eksozomal boyut aralığını karakterize etmek için kullanılmaktadır. Bu tür biyofiziksel yaklaşımlardan biri, 10 nm ila 2 µm aralığında eksozomların konsantrasyonunu ve boyut dağılımını ölçebilen NTA gibi optik parçacık izleme cihazıdır. Parçacıkların hızını ölçmek için eksozomal hareket yolu tespit edilir. Bu yöntem, sıvı süspansiyondaki nanopartiküllerin Brownian hareketinin parçacık bazında izlenmesine olanak tanır. NTA, görüntü analizi yoluyla her parçacığı izleyerek eksozomların hareketini ölçer. Bu hareket daha sonra parçacık boyutuyla ilişkilendirilebilir. Bu yöntemin sonuç çıktıları ile parçacıkların boyutu, boyut dağılımı, konsantrasyonu ve fenotipi belirlenebilir. NTA eksozomlar dahil olmak üzere farklı EV'leri tespit etmenin yanında 30 nm kadar çapa sahip olan küçük parçacıkları ölçme yeteneğine sahiptir. Bu yöntem kullanılarak numune hazırlama çok kolay ve çok hızlıdır, ölçümün kendisi yalnızca birkaç dakika sürmektedir. Dahası, ölçümler gerçekleştirildikten sonra numuneler doğal hallerinde geri kazanılabilir, bu da bu tekniği daha da çekici hale getirmektedir. Ek olarak, yöntem, floresanla etiketlenmiş antikorlar uygulayarak EV'ler üzerindeki antijenlerin varlığını da tespit edebilir. NTA'nın başarıyla uygulanabilmesi için iki kritik parametre vardır.

Bunlar; numune hazırlama ve doğru seyreltme faktörü (Gurunathan vd., 2019:307).

2. Geçirimli elektron mikroskobisi (TEM) ve Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Geçirimli elektron mikroskobisi **(**TEM), küçük boyuttaki eksozomları tespit etme yeteneğiyle eksozom morfolojisi ve yapısını incelemek için en etkili araçtır. Negatif boyama işlemi basit ve hızlıdır, sadece birkaç saat sürer ve TEM için çözünürlük yaklaşık 1 nm'dir. Eksozomların, çözeltideki varlıklarını doğrulamak, kalitelerini derecelendirmek ve morfolojilerini incelemek için TEM kullanılabilmektedir. Yaygın olarak kullanılan TEM tekniği ayrıca tek bir eksozom düzeyinde boyutu, morfolojiyi ve yapıyı inceleyebilir ve kontaminasyonları tespit edebilir.

Genel olarak TEM analizinde, eksozomlar %2'lik paraformaldehit ile kısa bir süre muamele edildikten sonra karbon kaplı TEM gridlerine yerleştirilir ve 20 dakika boyunca inkübe edilir. Eksozomlar daha sonra glutaraldehitle inkübe edilip yıkandıktan sonra hava ile kurutulaarak uranil asetatla boyanır. TEM, ışık mikroskobuyla aynı temel kavramlar üzerinde çalışır, ancak ışık yerine elektronları kullanır. Bir numunenin minik bir tabakasını bir elektron ışınıyla açığa çıkarıp, elektromanyetik lensleri kullanarak elektronların nasıl dağıldığını tespit edebilir ve büyütülmüş bir görüntü olarak yakalanabilen bir kırınım deseni oluşturabilir (Dilsiz, 2024:102121).

Taramalı elektron mikroskobu **(**SEM), TEM'in yaptığı gibi geniş bir ışın yerine ince noktalı bir ışın kullanarak örnekleri satır satır inceler. Sonuç olarak, SEM, TEM tarafından üretilen iki boyutlu görüntünün aksine, eksozomların üç boyutlu bir görüntüsünü sağlamak için malzemelerin yüzeyine odaklanır. Eksozomlar, glutaraldehit ile kısa bir süre sabitlenir ve artan konsantrasyonlarda etanol ile susuzlaştırılır. Daha sonra, örnekler oda

sıcaklığında hava ile kurutarak SEM incelemesi için hazır hale getirilir. Bundan sonra, sabitlenmiş örnekler, karbon veya altın ile görüntü iyileştirici ince bir iletken malzeme tabakası oluşturmak için kaplanır.

Görüntüler değerlendirildiğinde TEM altında tespit edilen fincan şeklindeki morfolojinin aksine, SEM'de küresel ve daha şişkin eksozomların ortaya çıktığı tespit edilmiştir (Dilsiz, 2024:102121).

3. Atomik kuvvet mikroskobu (AFM)

Atomik kuvvet mikroskobu (AFM), örneğin topolojik bir haritasını oluşturmak için prob ile örnek arasındaki kuvvetin ölçülmesine dayanan bir görüntüleme tekniğidir. Bu teknik ile beraber örnek yüksekliği ve çapı tahmin edilebilmektedir. AFM kullanılarak, eksozom çapının genellikle eksozomların beklenen aralığında (40–100 nm) olduğu bulunmuştur. Örnek yüksekliği AFM'de alınabilecek benzersiz ölçümlerinden biri olmasına rağmen, sonuç alırken dikkatli olunmalıdır. Örneğin kurumasından kaynaklanabilecek sebeplerden dolayı eksozom yüksekliğinin beklenen aralıktan daha düşüktür sonuçlar verebileceği öne sürülmüştür. Bir yüzey tekniği olarak AFM yalnızca yüzey elemanları yakalanabildiğinden dolayı kısıtlı çalışma alanına sahiptir. AFM'nin diğer tekniklere göre avantajı, parçacıkların yüksekliğini ve diğer mekanik özelliklerini (sıkıştırma, deformasyon) belirlemek için kullanılabilmesidir (Wang vd., 2021:894-906).

4. Dinamik ışık saçılımı (DLS)

Dinamik ışık saçılımı (DLS) genellikle nanopartiküllerin boyutunu belirlemek için kullanılır. Bir çözeltide, parçacıklar Brownian hareketi nedeniyle rastgele hareket eder ve bu da aralarında çarpışmaya ve enerji transferine yol açar. Sonuç olarak bu olay çözünen parçacıkların hareketine neden olur. Enerji transferi, çözücüde büyük parçacıklardan daha hızlı hareket eden küçük parçacıkları büyük ölçüde etkiler. Çözeltiye yönlendirilen ışık demeti, çözeltideki parçacıklar tarafından her yöne saçılır.

Saçılan ışık yoğunluğundaki dalgalanmalar, hızlı bir foton dedektörü tarafından zaman içinde belirli bir açıda tespit edilir ve parçacıkların hareketi hakkında bilgi sağlamak için analiz edilir. Analizin sonucunda çözeltideki parçacık boyutunu ve konsantrasyonu ortaya çıkar (Kurian vd., 2021:249-266).

5. Akış sitometresi (Flow cytometry)

Akış sitometrisi, bir akış odasından geçerek lazer ışınıyla aydınlatılılan tek tek parçacıklar tarafından üretilen hem saçılmayı hem de floresan sinyalini kaydeden bir teknolojidir.

Işığın dalga boyundan daha büyük boyutlara sahip nesneler için, özellikle hücreler için, ileri saçılma (yani, lazer ışınının ekseninin hemen dışında ileri yönde algılanan saçılma sinyali, FSC) boyutu belirlemek için kullanılabilir. Bu nedenle FSC sinyali genellikle hücrelerin boyutunu belirlemek için kullanılır. EV'ler gibi daha küçük nesneler için, saçılan nesnelerin boyutu, kırılma indisi ve yapısı biliniyorsa, prensip olarak yan saçılma sinyali kullanılarak ayrıştırılabilir (Rupert vd., 2017:3164-3179).

6. Zeta potansiyeli ölçümü

Kolloidal kararlılığın bir göstergesi olan Zeta potansiyeli (ZP), yüzey yükünden etkilenerek ve bir süspansiyondaki elektroforetik hareketlilikten ölçülebilir. Nanopartiküllerin emülsiyonları, süspansiyonları ve kolloidal dispersiyonları gibi dağılmış sistemler, elektrik yüklü parçacıklar içermektedir. Bu tür dağılmış sistemlerde, ZP; nanopartiküllerin net yüzey yükünü, parçacıkların kümeleşme eğilimi de dahil olmak üzere parçacık-parçacık ve parçacık-ortam etkileşimlerinin kararlılığını belirlemektedir. Bu nedenle, ZP, dağılmış sistemlerdeki hücre dışı veziküller gibi kolloidal kararlılık da dahil olmak üzere nanopartiküllerin toplu davranışını araştırmak için en kullanışlı araçlardan biridir. Aynı zamanda ZP, biyolojik süreçlerde hücre dışı veziküllerin aktivitesini incelemek için

kullanılan yöntemlerin başında gelmektedir (Midekessa vd., 2020:16701-16710).

Bitki kaynaklı eksozom benzeri nanopartiküller

Kanıtlara göre, bitki kaynaklı eksozom benzeri nanopartiküller (BKEBN) ilk olarak 1967 yılında keşfedilmiştir. BKEBN; ultra santrifüjleme teknikleri, immünoafinite, SEC ve çöktürme dahil olmak üzere farklı yöntemlerle bitki parçalarından ve materyallerinden izole edilebilmektedir. BKEBN'in salgılanması ve biyogenezisi bazı metinlerde açıklanmıştır Özetle; BKEBN'in biyogenezisi, trans-golgi ağının ve erken endosomun oluşumuyla başlamaktadır. Bu bileşenler, doğal nano taşıyıcılar olarak benzersiz kompozisyonel ve morfolojik özellikler göstermektedir (Barzin vd., 2023:383-402).

BKEBN; hücreler arası iletişimlerde yer alabilmesi, lipit membran zarının; kargo elamanlarını, BKEBN'in içindeki biyoaktif bileşiği bozabilecek dış etkenlerden koruyan fosfolipit açıdan zengin karakteristik özellik sunması, vücudumuzdaki kan beyin bariyeri ve plasenta gibi bazı bariyerleri geçebilme yeteneğine sahip olabilmeleri, şu anda insanlar tarafından tüketilen gıdalarda mevcut oldukları için bağışıklık sistemi tarafından tolere edilebilmeleri, doğrulanmış ölçeklenebilirlik ve endüstriyel uygulamalar için uygun olabilmesi, organik meyve ve sebzelerden üretildikleri için toksik olmaması ve yetiştirilebilen çok sayıda bitki türünden uzun vadeli temin edilebilirliği bulunabilmesi gibi biyomoleküler avantajlara sahip olması onları memeli kaynaklı ve diğer eksozom benzeri nanopartiküllerden ayırmaktadır. BKEBN çeşitli alanlarda, özellikle biyomoleküler tıp alanında geliştirilmeye değerdir. Bu, kargo elamanlarını özellikle biyoaktif bileşenlerin içeriklerini ve işlevlerini araştırarak gerçekleştirilebilir.

Yapılan çalışmalarla gelecek zamanda BKEBN'in daha iyi anlaşılması, bol miktarda bulunan, daha etkili, verimli ve şu anda erişilebilir ilaçlardan önemli ölçüde daha az yan etkiye sahip bileşikleri kullanan doğal tıp içerisinde yeni bir paradigmada değerlendirilme potansiyeli yüksek olacaktır (Sarasati vd., 2023:1053).

Bitki kaynaklı eksozom benzeri nanopartiküllerin içeriği

Lipitler, BKEBN'in ana bileşenleridir ve BKEBN'in yapısını ve işlevini sürdürmede önemli bir rol oynarlar. Çok sayıda çalışma, BKEBN'in fosfatidik asit (PA), fosfatidilgliserol (PG), fosfatidilkolin (PC), fosfatidilinositol (PI) ve fosfatidiletanolamindir (PE) gibi lipit ana ana bileşenlere sahip olduğunu doğrulamıştır. Bazı araştırmacılar domates meyvesi, üzüm, greyfurt ve çaydan elde edilen BKEBN lipitlerinin lipidomik analizlerini gerçekleştirmiştir. Sonuçlar, saflaştırılmış BKEBN'in lipitler açısından zengin olduğunu ve farklı kaynaklardan elde edilen BKEBN'in toplam lipit bileşimi değişse bile, yukarıda adı geçen lipit ana bileşenlerin olduğunu göstermiştir.

BKEBN esas olarak glikolipid metabolizmasını düzenleyen proteinler, membranla ilişkili proteinler ve sitosolik proteinlerinden oluşur. Önceki çalışmalar, proteomik analizler yoluyla çeşitli BKEBN'de bulunan proteinlerin türleri ve içerikleri arasında büyük farklılıklar bulmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda BKEBN'in; ekzosom belirteçleri (örneğin CD9 ve CD63) olarak kabul edilen ısı şoku proteinleri, transmembran proteinler (örneğin aktin, proteoliz, aquaporin ve klorür kanalları proteinleri), savunma proteinleri ve diğer plazmalemma ile ilişkili proteinler gibi çok sayıda doğrulanmış protein türü içerdiği bulunmuştur. Acı portakal, greyfurt, limon ve tatlı portakaldan izole edilen BKEBN analiz edildiğinde de çok sayıda protein içerdiği doğrulanmıştır (Sarasati vd., 2023:1053; Sha vd., 2024:12092).

BKEBN miRNA'lar, sRNA'lar, DNA ve diğer kodlamayan RNA'lar gibi çeşitli nükleik asit bileşenleri içermektedir. Bazı araştırmacılar, yaban mersini, hindistan cevizi, zencefil, kivi, portakal, domates ve Moringa oleifera gibi bitkilerden elde edilen BKEBN'in 20-22 nt uzunluğunda çok sayıda miRNA içeriğine sahip olduğunu bulmuşlardır. Giderek daha fazla yayınlanan raporlar, miRNA'ların yalnızca orijinal sistemleri içinde biyolojik işlevler yerine getirmediğini, aynı zamanda kendi sistemleri ötesindeki gen ifadesini de düzenlediğini göstermiştir (Sha vd., 2024:12092).

Bitki kaynaklı eksozom benzeri nanopartiküllerin fonksiyonları ve uygulamaları

Farklı bitkilerden EBN'in (eksozom benzeri nanopartiküllerin) farklı işlevleri vardır. Çalışmalar, BKEBN'in ilaç taşıyıcıları olarak kullanılabileceğini, türler arası iletişim kurabileceğini, anti-inflamatuar, antikanser, terapötik, antiviral, nöro-koruyucu ve yara iyileştici etkilere sahip olduğunu göstermiştir

1. Anti-inflamatuar etkileri

Bitki bazlı bir beslenmenin parçası olarak BKEBN kaçınılmaz olarak insan gastrointestinal sistemiyle temasa geçecektir. Önceki çalışmalar, bitkilerden elde edilen doğal BKEBN'in iltihaplı bağırsak hastalığının tedavisinde türler arası iletişim yoluyla iltihap önleyici özelliklerini göstermiştir. Zencefilden elde edilen eksozom EBN'in iltihap ve tümör önleyici gingerol, flavonoidler ve diğer bileşenler içerdiği bildirilmiştir. Sarımsak kaynaklı EBN'in anti-inflamatuar özellikleriyle makrofajlar tarafından salınan iltihap faktörlerinin ifadesini düzenleyebildiği ve makrofajlar ile hepatositler arasındaki çapraz iletişim yoluyla obezitenin neden olduğu karaciğer yağlanması iyileştirdiği bildirilmiştir. Yapılan diğer bir çalışma da üzümden elde edilen eksozom benzeri nanopartiküllerin bağırsak iltihabını tedavi ettiğini bildirilmiştir (Liu vd., 2024:712).

2. Anti-kanser etkileri

Çok çeşitli araştırmalar, BKEBN'in birden fazla kanser modelinde potansiyel etkisini ortaya koymuştur. Örneğin, kenevir türevi EBN'in mitokondriye bağlı apoptozis sinyal yollarını tetikleyerek hepatoselüler karsinom hücre hatlarında hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir. Benzer şekilde, kudret narı bitkisinden türetilen EBN'in hücre döngüsünün S fazını durdurarak, oral skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Ek olarak, EBN içsel hedefleme, aktif molekülü kapsülleme ve bunları hedef pozisyona iletme şeklinde özellik sergileyerek sitotoksisiteyi ve istenmeyen hedef dışı etkileri en aza indirmiştir (Qiang vd., 2024:155750). Raimondo vd. (2015), farklı kanser hücre hatları üzerinde yaptıkları çalışma da limon kaynaklı eksozom benzeri nanopartiküllerin TRAIL aracılı apoptotik hücre ölümünü aktive ederek, hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca çalışmanın devamında, limon kaynaklı EBN'in özellikle tümör bölgesine ulaşarak ve kronik miyeloid lösemideki tümör büyümesini in vivo olarak baskıladığını göstermişlerdir. Ek olarak; tatlı ve acı portakal greyfurt, diğer narenciye türevi bitkiler ve greyfurttan elde edilen EBN'in meme, lösemi, kolon ve akciğer kanseri kanserli hücrelerin büyümesini inhibe ettiğini görülmüştür (Raimondo vd., 2015:19514).

3. Terapötik etkileri

BKEBN nispeten yeni bir keşif olsa da, faydalı terapötik etkileri ve dokuya özgü hedeflemeleri nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada, üzüm kaynaklı EBN, farelerde dekstran sülfat sodyum (DSS) kaynaklı oluşturulan koliti hafifletmek için kullanılmıştır. DSS kaynaklı fare kolit modelinde, üzüm kaynaklı EBN'in bağırsak kök hücrelerinin çoğalmasını önemli ölçüde desteklediği, mukozal epitel rejenerasyonunu hızlandırdığı ve bağırsak florasının bağırsağın tüm

uzunluğu boyunca eski haline getirilmesine yardımcı olduğu bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise brokoliden türetilen EBN'in üç tip kolit üzerinde önleyici ve terapötik etkiler gösterdiğini bulunmuştur. Yapılan in vivo deneyde, brokoliden türetilen EBN'in yüksek seviyelerde anti-inflamatuar sitokinlerle akut ve kronik kolit üzerinde güçlü önleyici etkiler gösterdiği; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kolon kısalmasında azalma, kilo kaybı ve mukozadaki inflamasyonda gerçekleşen azalma ile kanıtlanmıştır. Dahası bu EBN, AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) aktivasyonunu düzenleyerek bağırsak florasını minimum olumsuz reaksiyonla korumuştur. BKEBN'in bir diğer ilginç terapötik potansiyel etkisi de zencefil kaynaklı EBN'in alkol kaynaklı karaciğer hasarına karşı korumada kullanılmasıya gösterilmiştir. Alkol kaynaklı karaciğer hasarı olan farelerde zencefil kaynaklı EBN'in uygulanması, HO-1, NQO1, GCLM ve GCLC dahil olmak üzere bir grup detoksifiye edici/antioksidan geninin ekspresyonunda artış görülmesine neden olmuştur. Histolojik analizlere bakıldığında EBN ile tedavi edilen farelerin karaciğerindeki lipid damlacıklarında dikkate değer bir azalma olduğunu ortaya konulmuştur. Ayrıca zencefil türevli EBN'in karaciğer trigliserit seviyesi ve karaciğer ağırlığını önemli ölçüde azalttığı, farelerin karaciğerindeki histopatolojik değişimlerle kanıtlanmıştır (Kim vd., 2022:53-69)

4. Anti-viral etkileri

BKEBN'in anti-viral etkinlikleri genellikle içerdikleri miRNA ve küçük müdahaleci RNA olarak siRNA'lardan kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu hipotezi destekler niteliktedir. Yapılan bir çalışma da zencefil kaynaklı EBN'in içeriğinde bulunan miRNA'lar aracılığıyla COVID-19' a neden olan SARS-CoV-2 virüsündeki RNA'yı hedeflemenin önemli bir potansiyel olduğunu gösterilmiştir. Zencefil kaynaklı EBN'indeki osa-miR-530-5p, ORF1ab genindeki ribozomal kayma bölgesini hedefleyerek ORF1b sentezini dolaylı olarak inhibe ettiği ve böylece SARS-

CoV-2 replikasyonunu önlediği bildirilmiştir (Zhao vd., 2024:4598). Diğer bir çalışmada ise, ayçiçeği fidelerinin hücre dışı sıvılarından elde edilen EBN'in fitopatojenik bir mantar türü olan Sclerotinia sclerotiorum'a uygulamasıyla mantar sporlarının büyümesini inhibe ettiği ve hücre ölümüne sebep olduğu bulunmuştur (Sha vd., 2024:12092).

5. Nöro-koruyucu etkileri

Kan-beyin bariyerinin (BBB) varlığı, nörolojik hastalıkların tedavisinde her zaman bir engel olmuştur. BBB'nin varlığı nedeniyle, geleneksel kemoterapi ilaçlarının ideal intrakraniyal kan konsantrasyonuna ulaşması zordur. Bu nedenle, beyin tümörleri gibi nörolojik hastalıkların terapötik etkisini iyileştirmek için BBB'ye girebilen ve etkili intrakraniyal kan konsantrasyonuna ulaşabilen ilaçlar bulmak büyük önem taşımaktadır. BKEBN'in reseptör aracılı hücresel taşıma ve membran füzyonu yoluyla kan-beyin bariyeri de dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik bariyerleri aştığı gösterilmiştir. Bir çalışmada, greyfurttan elde edilen EBN, glioma tedavisi için heparin bazlı nanopartiküllere anti-tümör ilacı doksorubisin ile yüklenmiştir. Sonuçlar, bu greyfurt türevi EBN'lerin kan-beyin bariyerini etkili bir şekilde aşabileceğini, doksorubisini tümör bölgesine doğru bir şekilde taşıyabileceğini ve gelişmiş bir anti-glioma etkisine yol açabileceğini göstermiştir. Greyfurt kaynaklı EBN'inin ayrıca miR-17 taşıdığı ve intranazal yolla beyin tümörü ilerlemesini engellediği bulunmuştur. Ek olarak, ginseng kökünden elde edilen EBN'in PI3K sinyal yolu aracılığıyla kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin nöral farklılaşmasını uyardığı bildirilmiştir. Bu bulgu, BKEBN'in sinir sistemi için rejeneratif tıpta büyük bir potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak, BKEBN glioma sinir sistemi hastalıklarının tedavisi için umut verici yeni bir yol sunmaktadır. Altta yatan mekanizmaları tam olarak anlamak ve bu sonuçların klinik potansiyelini değerlendirmek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır (Mu vd., 2023:4987-5009).

6. Yara iyileştirici etkileri

Cilt yaralanmaları hem fiziksel hem de ruhsal sağlık açısından önemli riskler oluşturmaktadır. Tarihsel olarak, insanlar çeşitli cilt yaralarını tedavi etmek için yağ asitleri ve polisakkaritler gibi bileşenler aracılığıyla hücre çoğalması, anjiyogenez ve yeniden epitelizasyonla ilişkili yolları uyaran çeşitli bitki ve yağlarını kullanmıştır.

Bitki kaynaklı EBN'in yara iyileşmesini artırma potansiyeli önemli ölçüde ilgi çekmiş ve bu da umut vadeden bir araştırma alanı haline gelmiştir. 2019'da yapılan bir çalışma da buğday kaynaklı EBN'in; in vitro endotel, epitel ve dermal fibroblast hücreleri üzerinde doza bağlı proliferatif ve göç etme etkisine sahip olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca, buğday kaynaklı EBN'in *insan göbek kordonu endotel hücrelerinde* (HUVEC'ler) tübüler yapıların oluşumunu artırarak yara iyileşmesini sağladığı görülmüştür. Yapılan diğer bir çalışmada, greyfurt kaynaklı EBN'in *HaCaT* hücre modelinde ve *HUVEC* hücrelerinde doza bağımlı bir şekilde çoğalma ve göç etkisiyle tüp oluşturma kapasitesine sahip olduğu belirtilmiştir. Bitki kaynaklı EBN hücresel yara iyileşme modellerinde umut verici sonuçlar gösterse de, in vivo yara modeli çalışmalarındaki etkinliklerini belirlemek için daha fazla deneysel doğrulamaya ihtiyaç vardır. Ek olarak, bitki kaynaklı EBN'in diğer dokulardaki rejeneratif yeteneklerini araştırmak değerli bilgiler sağlayacaktır (Wei vd., 2024:1-19).

7. İlaç taşıyıcı olarak kullanılması

Günümüzde nano ölçekli ilaç dağıtım sistemleri dikkate değer bir popülerlik kazanmıştır. Biyokimyasal ve kimyasal ilaçların terapötik etkinliğini artırmak için farklı nano bazlı formülasyonlar tanıtılmıştır. İdeal ilaç dağıtım sistemi; birleşik tedavileri belirli bir yere ulaştırabilmeli, vücudun bağışıklık savunmaları tarafından erken tespit ve yıkımı

önleyebilmeli ve belirli uyaranlara yanıt olarak dahil edilen moleküllerin salınımını kontrol edebilmelidir.

Eksozomlar, mRNA'lar, küçük RNA'lar ve proteinler dahil olmak üzere hücreler boyunca endojen biyolojik kargo elemanlarını taşıyabilir. Yukarıda da bahsettiğimiz sayısız özelliklerine ek olarak gibi BKEBN'in yüksek biyouyumluluk, düşük toksisite ve uygun hücresel alım ile birlikte herhangi bir organda uzun vadeli birikim göstermediği görülmüştür. Önceki çalışmalarda zencefil kaynaklı EBN'in gösterdiği yüksek ilaç yükleme yeteneği ve transfer kapasitesi, bu nanopartiküllerin reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltarak hepatoprotektif özellikleri nedeniyle ilaç dağıtımı için önemli bir aday olduğunu göstermiştir. Yapılan diğer bir çalışmada, Zeng vd., ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan ilaçlardan biri olan indosiyanin yeşilinin, Aloe türevi EBN'e yüklendiğini ve ilaç + EBN birlikteliğinin melanom hücrelerine etkili bir şekilde zarar verdiğini ve melanom büyümesini engellediğini bulmuşlardır (Zeng vd., 2021:1-24).

BKEBN, miseller ve lipozomlar gibi yapay olarak sentezlenen nanopartiküller, hem hidrofobik hem de hidrofilik kargoları iletme yeteneği gibi ortak temel özelliklere sahiptir Ancak, BKEBN spesifik hedef yeteneği, düşük immünojenik özellik göstermesi, gastrointestinal sistem üzerinde gösterdiği yüksek stabilite ve gelişmiş hücresel alım açısından daha fazla tercih edilmektedir. Sentetik nanopartiküller, yeterli bir immünolojik tolerans oluşturmak ve dolaşım süresini uzatmak için polietilen glikol (PEG) gibi ek sıkı modifikasyonlarla modifiye edilebilmesine rağmen, nanopartiküller ve hedef hücreler arasındaki etkileşime müdahale edebileceği için ilaç biyo-dağılımını azaltabilir. Bitki kaynaklı eksozom benzeri nanopartikül tabanlı nanoplatformlar, nispeten basit bir hazırlama prosedürü avantajını sunarken, yapay olarak sentezlenen nanopartiküller genellikle mikro emülsifikasyon ve membran ekstrüzyonu dahil olmak üzere daha karmaşık üretim süreçleri gerektirmektedir (Barzin vd., 2023:383-402).

Bitki kaynaklı eksozom benzeri nanopartiküllerin stabilitesi

BKEBN'in kararlığı daha sonra yapılacak olan çalışmaların doğruluğu ve elde edilen ürünün geliştirilmesi ve kullanımı önemli ölçüde etkilemektedir. Çok sayıda çalışma, sıcaklık, zaman, donma-çözülme döngüleri ve harici fiziksel işlemlerdeki değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli koşullar altında BKEBN'in stabilitesini incelemiştir. Bir çalışma BKEBN'in farklı sıcaklıklarda (-20 °C, 4 °C, 25 °C, 45 °C) ve sürelerde stabilitesini araştırmış ve artan sıcaklıkla birlikte pH'ta düşüş, boyutta küçülme ve toplam protein içeriğinde azalma olduğunu ortaya koymuştur. Zamanla toplam protein seviyelerinde bir azalma olurken vezikül boyutunun depolama sırasında arttığı görülmüştür. Yapılan diğer bir çalışma da ise EBN'in dondurup/çözme döngülerine tolerans gösterdiğini ve oda sıcaklığında stabilitesini koruduğunu görülmüştür. Bu çalışma kısa BKEBN'in kararlılığının yapısal bileşimiyle yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Sıcaklık ve dondurup/çözme döngülerinin BKEBN üzerindeki etkisi açıktır ve yaygın olarak kabul gören saklama koşulu -80 °C'dir. Ancak buna rağmen -80 °C'de saklanan eksozomun yapısında değişiklikler olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Oda sıcaklığında saklanan liyofilize eksozomlar -80 °C 'de saklananlara benzer protein içeriği sergilemektedir. Bu nedenle, BKEBN ön işlem süreci boyunca düşük bir sıcaklık ortamının 4 °C korunması ve daha sonrasında izole edilen BKEBN'in -80 °C 'de saklanmak üzere vakumla dondurularak kurutulmasını önerilmektedir. Ek olarak, dondurularak kurutmadan önce kriyoprotektan olarak bir miktar trehaloz eklenmesi, liyofilizasyon sırasında BKEBN'in yapısını basınç hasarını karşı koruyabilir (Liu vd., 2024:712).

SONUÇ

Anti-inflamatuar, antikanser, terapötik, antiviral, nöro-koruyucu ve yara iyileştici gibi birçok özelliği sergilediği bilinen BKEBN'in sağlık alanında uygulanabilir bir seçenek olarak kendilerini güçlü bir şekilde gösterdikleri açıktır. Doğal kaynakları nedeniyle, BKEBN'i sürdürülebilir bir şekilde büyük hacimlerde izole etmek mümkündür. Dahası, klinik öncesi çalışmalar BKEBN'in güvenli olduğunu ve çeşitli hastalık modellerinde patolojik koşulları iyileştirebilen içsel terapötik aktivitelere sahip olduğunu da göstermiştir. Dahası, BKEBN'in farklı ilaç moleküllerini hedef bölgelere verimli ve etkili bir şekilde ilettiği de gösterilmiş, Bu bulgular, BKEBN'in insan hastalıklarını tedavi etmek ve insan sağlığını olumlu yönde etkilemek için kullanılabileceğini göstermektedir. Biyoaktif içerikleri ve aktif molekülleri çeşitli hastalıklı bölgelere taşıma yetenekleri sayesinde BKEBN son zamanlarda araştırmacılar tarafından özellikle çekici hale gelmiştir.

BKEBN üzerine yapılan sayısız araştırmaya rağmen, BKEBN'in üretimi, biyolojik mekanizmaları ve uygulamaları hakkındaki mevcut anlayışlar hala sınırlı sayıdadır ve bu nedenle daha fazla araştırma, geliştirme ve anlaşılma için geniş alanlar açılmaktadır. Dahası, BKEBN'in ekstraksiyonu sırasında kararlılığı, kalitesi, verimi ve standardizasyonu büyük zorluklar yaratmaktadır. Bitki kaynaklı EBN'in uygulamaları hala soru işaretleri ortaya çıkarmaktadır, çünkü BKEBN'in memeli hücre kaynaklı eksozomlarla karşılaştırılabilir nükleik asit içeriğine sahip olmasına rağmen, protein sayılarının düşük olduğu da belirtilmiştir. Bu, BKEBN'in türler arası genetik düzenlemesinin sağlanması gerekliliğine yol açacaktır. İnsan vücudunda veya hayvan modelinde BKEBN'in içindeki miRNA'ların işlevselliğinin doğrulanması bu yüzden önem kazanmaktadır.

BKEBN üzerindeki çalışmaların çoğunlukla hala in vitro düzeyde olduğu görülmektedir. Bu, özellikle biyoaktivite, izolasyon, elleçleme ve standartlaştırılmış seri üretim konularında kapsamlı araştırmalar için daha fazla olasılık ve vazgeçilmez fırsatlar sunmaktadır. Biyo-

fonksiyonelleştirme, biyomürekkep baskı ve çip üzerinde laboratuvar biçiminde mikroakışkan sistem gibi ortaya çıkan teknolojiler, karmaşık hastalıklarla karşılaşıldığında uygun stratejiler oluşturmak amacıyla BKEBN araştırmalarını daha doğru ve kapsamlı bir şekilde hızlandırabilir.

Tıbbi kimyasal maddeler içeren mevcut bitkilerin çeşitliliği ve bolluğu göz önüne alındığında, bu bitkilerden elde edilecek olan EBN'in araştırılması dikkate alınmalıdır. Tıbbi kimyasal maddeler içeren bu bitkiler, mevcut sentetik ve protein bazlı ilaçlarndan daha fazla tedavi seçeneği sağlayabilen belirli fitokimyasallar, proteinler ve nükleik asitler içerdiği için BKEBN için değerli kaynaklar olabilir (Lian vd., 2022:12283; Sarasati vd., 2023:1053)

KAYNAK

Bai, C., Zhang, X., Li, Y., Qin, Q., Song, H., Yuan, C., ve Huang, Z. (2024). Research status and challenges of plant-derived exosome-like nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *174*, 116543.

Barzin, M., Bagheri, A. M., Ohadi, M., Abhaji, A. M., Salarpour, S., ve Dehghannoudeh, G. (2023). Application of plant-derived exosome-like nanoparticles in drug delivery. *Pharmaceutical Development and Technology*, *28*(5), 383-402.

Chen, J., Li, P., Zhang, T., Xu, Z., Huang, X., Wang, R., ve Du, L. (2022). Review on strategies and technologies for exosome isolation and purification. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, *9*, 811971.

Dilsiz, N. (2024). A comprehensive review on recent advances in exosome isolation and characterization: Toward clinical applications. *Translational Oncology*, *50*, 102121.

Gurunathan, S., Kang, M. H., Jeyaraj, M., Qasim, M., ve Kim, J. H. (2019). Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes. *Cells*, *8*(4), 307.

Gurung, S., Perocheau, D., Touramanidou, L., ve Baruteau, J. (2021). The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. *Cell Communication and Signaling*, *19*(1), 47.

Harding, C., Heuser, J., ve Stahl, P. (1983). Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes. *The Journal of cell biology*, *97*(2), 329-339.

Hu, C., Jiang, W., Lv, M., Fan, S., Lu, Y., Wu, Q., ve Pi, J. (2022). Potentiality of exosomal proteins as novel cancer biomarkers for liquid biopsy. *Frontiers in Immunology*, *13*, 792046.

Johnstone, R. M., Bianchini, A., & Teng, K. (1989). Reticulocyte maturation and exosome release:transferrin receptor containing exosomes shows multiple plasma membrane functions. *Blood*, *74*(5), 1844-1851.

Kurian, T. K., Banik, S., Gopal, D., Chakrabarti, S., ve Mazumder, N. (2021). Elucidating methods for isolation and quantification of exosomes: a review. *Molecular biotechnology*, *63*, 249-266.

Kim, J., Li, S., Zhang, S., ve Wang, J. (2022). Plant-derived exosome-like nanoparticles and their therapeutic activities. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, *17*(1), 53-69.

Lai, J. J., Chau, Z. L., Chen, S. Y., Hill, J. J., Korpany, K. V., Liang, N. W., Lin, L. H., Lin, Y. H., Liu, J. K., Liu, Y. C., Lunde, R., ve Shen, W. T. (2022). Exosome processing and characterization approaches for research and technology development. *Advanced Science*, *9*(15), 2103222 (29)

Li, P., Kaslan, M., Lee, S. H., Yao, J., ve Gao, Z. (2017). Progress in exosome isolation techniques. *Theranostics*, *7*(3), 789-804.

Lian, M. Q., Chng, W. H., Liang, J., Yeo, H. Q., Lee, C. K., Belaid, M., Tollemeto, M., Wacker, G., Czarny, B., ve Pastorin, G. (2022). Plant-derived extracellular vesicles: Recent advancements and current challenges on their use for biomedical applications. *Journal of extracellular vesicles*, *11*(12), 12283.

Liu, Y., Ren, C., Zhan, R., Cao, Y., Ren, Y., Zou, L., Zhou, C., ve Peng, L. (2024). Exploring the potential of plant-derived exosome-like nanovesicle as Functional Food Components for Human Health: a review. *Foods*, *13*(5), 712.

Liu, Y., Xiao, S., Wang, D., Qin, C., Wei, H., ve Li, D. (2024). A review on Separation and application of plant-derived exosome-like nanoparticles. *Journal of Separation Science*, *47*(8), 2300669.

Mu, N., Li, J., Zeng, L., You, J., Li, R., Qin, A., Liu, X., Yan, F., ve Zhou, Z. (2023). Plant-derived exosome-like nanovesicles: current progress and prospects. *International Journal of Nanomedicine*, 4987-5009.

Midekessa, G., Godakumara, K., Ord, J., Viil, J., Lättekivi, F., Dissanayake, K., Kopanchuk, S., Rinken, A., Andronowska, A., Bhattacharjee, S., Rinken, T., ve Fazeli, A. (2020). Zeta potential of extracellular vesicles: toward understanding the attributes that determine colloidal stability. *ACS omega*, *5*(27), 16701-16710.

Pan, B. T., ve Johnstone, R. M. (1983). Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. *Cell*, *33*(3), 967-978.

Pan, B. T., Teng, K., Wu, C., Adam, M., ve Johnstone, R. M. (1985). Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *The Journal of cell biology*, *101*(3), 942-948.

Raimondo, S., Naselli, F., Fontana, S., Monteleone, F., Dico, A. L., Saieva, L., Zito, G., Flugy, A., Manno, M., Di Bella, M. A., De Leo, G., ve Alessandro, R. (2015). Citrus limon-derived nanovesicles inhibit cancer cell proliferation and suppress CML xenograft growth by inducing TRAIL-mediated cell death. *Oncotarget*, *6*(23), 19514.

Rupert, D. L., Claudio, V., Lässer, C., ve Bally, M. (2017). Methods for the physical characterization and quantification of extracellular vesicles in biological samples. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, *1861*(1), 3164-3179.

Sarasati, A., Syahruddin, M. H., Nuryanti, A., Ana, I. D., Barlian, A., Wijaya, C. H., Ratnadewi, D., Kencana Wungu, T. D., ve Takemori, H. (2023). Plant-derived exosome-like nanoparticles for biomedical applications and regenerative therapy. *Biomedicines*, *11*(4), 1053

Schorey, J. S., ve Bhatnagar, S. (2008). Exosome function: from tumor immunology to pathogen biology. *Traffic*, *9*(6), 871-881.

Sha, A., Luo, Y., Xiao, W., He, J., Chen, X., Xiong, Z., Peng, L., Zou, L., Liu, B., ve Li, Q. (2024). Plant-Derived Exosome- like Nanoparticles: A Comprehensive Overview of Their Composition, Biogenesis, Isolation, and Biological Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(22), 12092.

Shirejini, S. Z., ve Inci, F. (2022). The Yin and Yang of exosome isolation methods: conventional practice, microfluidics, and commercial kits. *Biotechnology Advances*, *54*, 107814.

Zeng, L., Wang, H., Shi, W., Chen, L., Chen, T., Chen, G., Wang, W., Lan, J., Huang, Z., Zhang, J. ve Chen, J. (2021). Aloe derived nanovesicle as a functional carrier for indocyanine green encapsulation and phototherapy. *Journal of Nanobiotechnology*, *19*, 1-24.

Zhang, Y., Bi, J., Huang, J., Tang, Y., Du, S., ve Li, P. (2020). Exosome: a review of its classification, isolation techniques, storage, diagnostic and targeted therapy applications. *International journal of nanomedicine*, 6917-6934.

Zhang, M., Jin, K., Gao, L., Zhang, Z., Li, F., Zhou, F., ve Zhang, L. (2018). Methods and technologies for exosome isolation and characterization. *Small Methods*, *2*(9), 1800021.

Zhao, B., Lin, H., Jiang, X., Li, W., Gao, Y., Li, M., Yu, Y., Chen, N., ve Gao, J. (2024). Exosome- like nanoparticles derived from fruits, vegetables, and herbs: Innovative strategies of therapeutic and drug delivery. *Theranostics*, *14*(12), 4598.

Qiang, W., Li, J., Ruan, R., Li, Q., Zhang, X., Yan, A., ve Zhu, H. (2024). Plant-Derived Extracellular Vesicles as a Promising Anti-Tumor Approach: A Comprehensive Assessment of Effectiveness, Safety, and Mechanisms. *Phytomedicine*, 155750.

Wang, J., Chen, D., ve Ho, E. A. (2021). Challenges in the development and establishment of exosome-based drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, *329*, 894-906.

Wei, C., Zhang, M., Cheng, J., Tian, J., Yang, G., ve Jin, Y. (2024). Plant-derived exosome-like nanoparticles–from Laboratory to factory, a landscape of application, challenges and prospects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-19.

.

Akıllı Teknolojilerin Yara İyileşmesinde Kullanımı ve Hemşirelik

Züleyha SEKİ[1]

Muazzez ŞAHBAZ[2]

1. Dr. Öğretim Üyesi; Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, zuleyhaseki@mu.edu.tr
2. Dr. Öğretim Üyesi; Adnan Menderes Üniversitesi / Hemşirelik Fakültesi/ Hemşirelik Bölümü, muazzez@adu.edu.tr

ÖZET

Tıbbın temel alanlarından birisi olan yara bakımı yüz yıllar boyu yara iyileşmesini destekleyecek yöntemler üzerinde çalışmıştır. Geleneksel yara bakımı yöntemlerinde gözleme dayal değerlendirme ve tedavi söz konusudur. Teknolojinin akıllı döneme evrildiği günümüzde hasta konforunun arttırarak iyileşme süreçlerini hızlandıran, enfeksiyon riskini azaltırak fizyolojik parametreleri sürekli izleyebilen teknolojiler mevcuttur. Bu derlemenin amacı akıllı teknolojilerin amacına uygun ve güvenli kullanımını, teknolojik ilerlemelerin yara bakımına entegrasyonunu ve gelecekteki olası gelişmeleri incelemektir (Armstrong, 2017: 2367).

Cilt yaralanmaları bireyleri enfeksiyona karşı yatkın hale getiren durumlardır. Normal koşullarda cilt hemostaz,inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon gibi iyileşme aşamalarından geçerek hızla kendini yenileyebilen bir dokudur. Ancak yanık, diyabet gibi kronik hastalıklarda cildin kendini yenileme yeteneğini olumsuz etkilenir. Yara yerinde gelişebilecek bir enfeksiyon, iyileşme sürecini uzatabilir, nekroz ve sepsis gibi durumlara yol açabilir (Armstrong, 2017: 2367).

Mevcut yara örtüleri, deri greftleri ve negatif basınçlı yara tedavisi yöntemleri yarayıyı kapatmakta ve teropatik ajanları pasif olarak yaraya uygulayabilmektedir (Mostafalu, 2017:19). Ancak bu pasif ortüler iyileşme süreci ve yaranın durumu hakkında sınırlı bilgi sunmakta ve sık müdahele gerekliliği yaratmaktadır. İdeal bir yara pansumanı yaraya nemli bir ortam sağlamalı, ikincil enfeksiyonlardan korumalı, yara eksudasını uzaklaştırmalı ve doku yenilenmesini desteklemelidir (Eriksson, 2022: 156).

Yara İyileşmesi Süreçleri

Dış ortamdan gelen etkenlere karşı dokuların sıvıları, hücreler ve dolaşım aracılığı ile verdiği koruyucu yanıta inflamasyon denir. İnflamasyoon patolojik bir yanıt gibi görünse de aynı zamanda vücut için koruyucu bir yanıttır. Yara iyileşmesi, çok sayıda hücre tipi ve büyüme faktörü gibi bir çok fizyolojik sistem tarafından sistem tarafından koordine edilen dört aşamalı bir süreçtir (Piipponen, 2020: 8790).

İlk evre olan Hemostaz evresinde amaç kanamayı durdurmaktır. Yaralanmadan hemen sonra başlayan ve genellikle 3 gün süren inflamatuar

evrede ise vazodilatasyon, artan vasküler geçirgenlik artışı, inflamatuvar medyatörlerinin salınımı, trombosit agregasyonu, kemotaksis gibi fizyolojik süreçler gelişir. Yara iyileşmesi süreci boyunca birkaç hafta süren proliferasyon evresi üçüncü evredir ve bu evrede endotelyal hücrelerinin yarayı kapatma çabası ile doku beslenmesini sağlamak için oluşan yeni damarlanmaların oluştuğu süreçtir. Son aşama olan yeniden şekillendirme aşaması dokunun orijinal kollajen yapısının yeniden oluşturulduğu son aşamadır. Düzenli bir hücre dışı matris, hasardan önceki dokuya benzer mekanik özelliklere sahip yara dokusu oluşturmak için granülasyon dokusunun yerini alır. Granülasyon dokusunun kan damarı yoğunluğu normale döner. Kolajen fibrilleri zamanla büyür ve sağlıklı bir dermise benzemeye başlar (Porth 2024: 436).

Yara İyileşme Sürecinin Bileşenleri

Dış ortamdan gelen etkenlere karşı dokuların sıvıları, hücreler ve dolaşım aracılığı ile verdiği koruyucu yanıta inflamasyon denir. İnflamasyoon patolojik bir yanıt gibi görünse de aynı zamanda vücut için koruyucu bir yanıttır (Lindley,2016:18).

Oksijen

Oksijen, yaraların iyileşme sürecinde kollajen birikimi, epitelizasyon, fibroplazi, anjiyogenez ve enfeksiyon direnci için gereklidir. Oksijen yetersizliğinde yara iyileşmesi bozulur ve uzar. Schreml ve diğerlerine göre, iyileşmeyen yara eksüdasında kısmi oksijen basıncı 5-20 mmHg arasındadır, sağlıklı dokuda ise yaklaşık 30-50 mmHg'dir. Bugüne kadar doku oksijen basıncının ölçülmesi için doku biyopsisi gibi invaziv prosedürler kullanılmıştır. Yaralı dokunun oksijen haritasının sürekli olarak izlenebilmesini sağlayacak yöntemler ile hasta konforu ve iyileşme hızı arttırılabilecektir (Castilla 2012: 225, Schreml, 2010: 257).

Sıcaklık

Sıcaklık, vücuttaki her sistemin gibi yara iyileşmesin işleyişinde de önemli rol oynar. Yara yatağında sıcaklık değişimleri iyilşeme, oksijenlenme ve inflamasyon gibi bir çok göstergeye işaret edebilir (Mostafalu, 2017:19). Yara çevresinin kızarıklık, şişlik, ağrı ve palpasyonuyla tespit edilebilen enfeksiyon belirtileri, yarada 1,11 °C'nin üzerindeki uzun süreli sıcaklık artışları olarak da saptanabilir. Ancak rutin klinik uygulamalarda invaziv olmayan yöntemler ile yara ısısını ölçmek mümkün değilken uzun dalga kızılötesi termografi ve kızılötesi kameralar aracılığı ile ısı ölçümleri yapılabilmesi durumunda sürekli yara sıcaklığının izlenmesi ile enfeksiyonların daha erken tespit edilmesi mümkün olabilir (Brown, 2018:19, Chanmugam, 2017:406).

Nem

Kuru ya da çok ıslak bir yara pansumanı yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Yarada istenen düzeyde nem, eksuda miktarının artmaması,yaranın kurumaması ve maserasyon oluşumunun engellenmesi ile sağlanabilir. Bu nedenle pansuman doygunluğu gösteren, tamamen doymuş pansumanların zamanında değiştirilmesini sağlayan, pansuman etkinliğinin ve yara eksüda oranının değerlendirilmesi sağlayan sistemler istenen nem düzeyinin sağlanmasında önemli rol oynayacaktır (Gianino, 2018:26).

Eksuda ve Yara Basıncı

Yara iyileşmesinin her aşamasında yara eksudasının özelliği değişir. Eksüda basıncının düşük olması arteryel dolaşımı ve venöz dönüşü arttırır. Yaraya yeterli / aşırı basınç uygulanıp uygulanmadığını veya basıncın zamanla değişip değişmediğini bilmenin bir yolu yoktur. Ancak bandaj basıncını izlemeden dolaşımın tam olarak dolaşımın değerlendirilmesi de mümkün

değildir. Pansuman malzemelerine entegre optik basınç sensörleri ile doğru ve sürekli basınç ölçümleri artık mümkün olabilecektir (Lambers, 2006: 359).

Dolaşım

Diyabetik hastalarda endotel hücreleri sitokinin salınımına duyarsız kalır ve hızlı anjiyogenezis (damarlanma) yeteneği baskılanır. Damarlanmanın olmamasına bağlı yetersiz oksijen nedeni ile bağışıklık hücrelerinin patojen organizmalar ile savaşma yeteneği azalır ve yara kronikleşir (Armstrong, 2017: 2367).

Ph

pH, asitlik bir çözeltinin asitlik düzeyi için evrensel bir ölçümdür ve bir çözeltideki hidrojen iyonlarının aktivitesiyle ilgilidir. pH ölçeği 0 ila 14 arasındadır. İnsan vücudunun iç ortamı pH 7'de ağırlıklı olarak nötrdür, cildin pH'ı ise 4-6 arasındadır Cildin bütünlüğünde bir bozulma olduğunda cildin asidik ortamı bozulur. pH, yara iyileşmesinde hayati bir rol oynar ve bu nedenle yara pH ölçümleri, yara iyileşme sürecinin erken evrelerinde iyileşmeyen yaraları belirlemek için yararlı olabilir (Lambers, 2006: 359).

Kan ph değeri beslenme durumu ve hastalıklardan etkilenen bir göstergedir. Yara pH'ındaki büyük farklılıklar erken enfeksiyon uyarısı olabilir. Bu nedenle yara yatağının ph değerinin izlenmesi önemlidir. Normal koşullarda sağlıklı iyileşme sürecinde olan bir yaranın ph değeri 5.5-6.5 aralığında ve asidiktir. Bu da daha iyi bir hücresel aktivitenin, doku onarımının, yaradaki proteaz aktivitesinin ve ekstarcelluler matriks şekillenmesi göstergesidir. Öte yandan, enfekte yaralarda pH seviyeleri yüksektir 6.5 ve üzeri, 7,15 - 8,90 aralığında bir pH'a sahip olma eğilimindedir, yani alkalidir (Mostafalu, 2017:19).

Ürik Asit

Yara eksüdasındaki ürik asit konsantrasyonu yaranın durumu ile yakından ilişkilidir. Yüksek ürik asit yara şiddeti ve oksidatif stres varlığını gösteren önemli bir belirteçdir. Yüksekliği enfeksiyona zemin hazırlayarak yarayı kronikleştirerek iyileşememesini engeller. Ürik asit lipit, DNA ve proteinlerin normal işlevlerini bozar. Yarada ürik asit düzeyinin düşük maliyetli, küçük, taşınabilir ve tek kullanımlık biyosensörler ile sürekli ölçülebilmesi tedaviye yanıtın değerlendirmesine katkı sağlayacaktır (RoyChoudhury 2018: B3168, Nery, 2015: 290).

Akıllı Yara Sistemleri

Akıllı yara sistemleri, yara hakkında bilgi edinmek için pansuman değişimi ve hasta ziyareti gerektirmeyen oldukça avantajlı teknolojilerdir (Mostafalu, 2017:9).

Akıllı bandajlar, yaranın iyileşme sürecini anlık olarak izlemeye olanak tanır. Araştırmalar, sensörlerin yara bölgesindeki nem, sıcaklık ve pH seviyelerini ölçerek, enfeksiyon riskine dair erken uyarılar sunduğunu göstermektedir. Bu, yara iyileşmesinin daha verimli bir şekilde izlenmesine ve gerektiğinde hızlı müdahale edilmesine olanak tanır (Smith, 2021:200).

Akıllı Yara Bandajları ve Sensörler

Normal bir yara bandı emici malzeme tabakalarından oluşurken, akıllı bantlar esnek ve uzayabilen elektronikler ve tedaviler içeriyor. Bu elektronikler sayesinde, sensör ürik asit veya laktat gibi moleküllerin pH , sıcaklık gibi verilerini inceleyerek, enflamasyon ve bakteriyel enfeksiyonu tespit edebiliyor. Normal yara bandının aksine, bu yeni bandın tabakaları 3 farklı şekilde cevaplar veriyor: İlk olarak yaradan alınan bilgi yakındaki bilgisayar, tablet ya da cep telefonuna aktarılarak hastanın durumu bir

profesyonel tarafından takip edilebilir. İkinci olarak bandajda depolanan antibiyotik veya diğer tedaviler doğrudan enfeksiyon veya enflamasyon bölgesine iletilebilir. Üçüncüsu ise, yara bölgesine düşük elektrik akımı uygulanarak, doku yenilenmesini uyararak iyileşmeyi hızlandırmaktır (Mostafalu, 2017:9).

Giyilebilir Teknolojiler

Dijital sağlık alanındaki gelişmeler ve fleksible elektronik cihazlar geleneksel tedviyi evde sağlık hizmetine dönüştürmüştür. Cilde uyumlu esnek ve giyilebilir biyomedikal ürünlere entegre edilmiş bir platform üzerine yerleştirilmiş esnek sensörler aracılığı ile yaşam bulgularının ve ter, tükürük ve intesttinal sıvılar gibi fizyolojik biyolojik göstergelerin eş zamanlı ve sürekli izlenmesine olanak sağlar. Giyilebilir teknolojilerin kronik yara tedavisinde esnekliği, nefes alabilirliği ve biyouyumluluğu büyük umutlar vaad etmesine rağmen bu teknolojinin uygulamaya yansımasının önünde ciddi zorluklar bulunmaktadır (Wang, 2022:17).

3D

Bu teknoloji, tekrarlayan ve iyi kontrol edilen iletim yoluyla farklı ölçeklerde sonsuz miktarda nesnenin hızlı, çok yönlü ve dijital olarak yönlendirilen üretimi için geliştirildi Bu yöntem ile önceden geliştirilmiş ve tasarlanmış olan modeller seramik, metal, polimer ve camdan basılabilir. Biiyomedikal alanda ise ekstraselüler matrikse benzeyen, çok yüksek bir ıslatılabilen, katlanan yeni protein bazlı biyolojik araçlar üretilebilmektedir. Bu özellikten yararlanarak kanser hücrelerinin yayılım iskeletini yönlendirebilen hasta özelinde özelleştirilmiş malzemeler ile hassas tasarımlar sağlanabilir. 3B ürünler şekli sabit kalan kararlı özellikte ürünlerdir (Sun; 2022:10).

4D

4D ürünler, 3D biyo baskı teknolojileri ile üretilen ürünlere, biyolojik yönergeleri izleyerek yapısını değiştirebilme özelliği eklenmesi ile elde edilen ürünlerdir. 3D yazdırılmış biyomalzemelere, iç veya dış uyarılara yanıt veren işlevsel (biyo)malzemeler eklenmiş ve bu biyotasarımların yapısı zamanla dördüncü boyuta evrilmiştir (Sun; 2022:10).

Bu 3B teknikler, şekli kararlı olan ve üretimden sonra da kararlı kalacak nesneler yaratır. 4B baskı teknolojisi, 3B baskı ile aynı yöntemleri uygulasa da, basılı nesneler yapısal dönüşüm yeteneğine sahip gelişmiş malzemeler ve özelleştirilmiş tasarımlarla tasarlanır. Bununla birlikte, deformasyon aşamasının başlaması için su, ısı, akım veya ışık gibi harici uyaranlara maruz kalma gerekir Katman katman işlemi için kullanılan malzeme türleri, iki baskı türü arasında farklılık gösterir. 3B baskıda, son ürün esnek veya esnek olmayabilir, yani yük kaldırıldıktan sonra şeklini koruyabilir (Sun; 2022:10).

Akıllı Teknolojilerin Hemşirelik Bakımına Sağladığı Yararlar

Akıllı bandajlar, yaraların durumunu gerçek zamanlı olarak izleyerek sağlık profesyonellerine veri aktarabilir. Bu veriler, yapay zeka algoritmalarıyla analiz edilen yara izleme sistemleri ile daha hızlı iyileşme görülmektedir. Bu teknolojiler, yara iyileşme süreçlerini izleyerek, hemşirelerin ve sağlık profesyonellerinin doğru müdahalelerde bulunmalarını sağlar. Akıllı yara pansumanları, sensörler aracılığıyla yaranın pH, nem ve sıcaklık gibi biyolojik parametrelerini izler. Bu veriler, yara iyileşmesinin durumu hakkında hemşirelere anlık bilgiler sunarak, erken dönemde komplikasyonların önlenmesine yardımcı olur. Örneğin, enfeksiyon riski arttığında, pansumanlar otomatik olarak alarm vererek, hemşirenin zamanında müdahalesini sağlar. Erken dönemde müdahale olanağı sağladığı için iyileşme süresinin kısalması nedeni ile , bakım süresi, maliyet ve ekonomik avantajları da vardır.

Uzaktan izleme teknolojilerinin kullanımı, hastaların hastaneye başvurmasına gerek kalmadan, hastaların evde bakım süreçlerini izlemek için de kullanılır ve hemşirelerin hastaların fiziksel durumunu sürekli olarak izleyebilmelerine olanak Hemşireler, mobil cihazlar aracılığıyla, hastalarının yara iyileşmesini uzaktan takip edebilirler. Akıllı cihazlar ile uzaktan izlem ile elde edilen veriler analiz edilir, gerekli ise acil müdahaleler belirlenip hemşireye bildirim gönderilebilir. Akıllı teknolojiler, sağlık hizmetlerinin eşit dağılımını ve erişilebilirliğini de sağlamaktadır.

Hemşirelerin akıllı teknolojileri etkili bir şekilde kullanabilmesi için sürecinde yeterli bilgiye sahip olmaları önemlidir. Ayrıca, teknolojiyi kullanırken karşılaşılabilecek olası zorluklar hakkkında bilgi sahibi olmaları, güvenlik protokollerini takip etmeleri ve hasta mahremiyetini korumaları önemlidir (https://portal.issn.org/custom-search/print/2639-5274/public).

Akıllı Teknolojilerin Hemşirelik Bakımındaki Potansiyel Riskleri

Veri Güvenliği ve Mahremiyeti

Yara bakımını geliştiren akıllı teknolojilerin veri güvenliği ve mahremiyeti açısından endişe verici riskleri vardır. Hastaların biyolojik verilerini toplayan ve sanal ortamlarda saklayan bu sistem sürekli veri aktarımı ile yürütülen bir sistemdir. Kişisel sağlık verilerinin ve mahremiyetinin korunması açısından riskler vardır.

Teknolojik Arızalar ve Yanlış Tanı

Akıllı cihazlar, teknik arızalar veya yazılım hataları nedeniyle yanlış bilgi verebilir. Sensörlerin yanlış veri algılaması ve alarm vermesi olabilir. Hemşirelerin akıllı teknolojileri kullanırken dikkatli olmaları ve manuel kontrol yöntemleri ile bakımlarını sürekli desteklemeleri önemlidir.

Hasta Bağımllılığı ve Teknolojiye Güven

Akıllı teknolojilerin kullanımı, bazı hastaların teknolojiye aşırı güvenmesine neden olabilir. Özellikle, sensör tabanlı cihazlar ve akıllı pansumanlar, hastaların tedavi sürecindeki tüm sorumluluğu teknolojiye yüklemelerine yol açabilir. Bu durum, hasta katılımının azalmasına ve sağlık profesyonellerinin gerekliliğinin göz ardı edilmesine neden olabilir. Hastalara teknolojinin bir tamamlayıcı araç olarak kullanıldığı belirtilerek, sağlık profesyonelleri ile aralarındaki iletişimin sürekli olmasının önemi vurgulanmalıdır.

Klinikte Yanıltıcı Sonuçlar

Yapay zeka ve makine öğrenimi tabanlı klinik karar destek sistemleri, yara tedavisi sırasında hastaların durumuna dair öneriler sunmaktadır. Ancak, bu sistemlerin doğruluğu, kullanılan verilerin kalitesine ve algoritmaların etkinliğine bağlıdır. Yanlış ya da eksik veri girişi, sistemin yanıltıcı sonuçlar vermesine neden olabilir. Bu da, yanlış tedavi kararlarına yol açabilir ve hasta sağlığını riske atabilir (Lee et al;2021:522). Ayrıca, klinik karar destek sistemlerinin yanlış kullanımı, sağlık profesyonellerinin kararlarını bağımsız olarak almayı zorlaştırabilir ve teknolojiye aşırı güveni artırabilir.

İnsan Faktörüne Bağlı Yanıltıcı Sonuçlar

Teknolojilerin kullanımında insan hatası önemli bir risk faktörüdür. Yara bakımında kullanılan akıllı cihazlar, sağlık profesyonellerinin doğru kullanımı için eğitim gerektirmektedir. Ancak, sağlık çalışanlarının bu teknolojilere aşina olmamaları, yanlış kullanım ve cihaz arızalarına yol açabilir. Akıllı cihazların doğru bir şekilde kullanılamaması, hasta bakımının kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir ve tedavi sürecini aksatabilir (Johnson et al., 2019:64).

Etik Sorunlar ve Hukuki Sorumluluk

Akıllı teknolojiler, hasta verilerinin dijital olarak toplanması ve işlenmesi süreçlerinde etik sorunları gündeme getirmektedir. Özellikle, hasta onayı alınmadan bu verilerin kullanılması ve izinsiz erişim durumları, ciddi etik ihlallerine yol açabilir. Ayrıca, bu teknolojilerin doğru kullanımı konusunda sağlık profesyonellerinin hukuki sorumlulukları artmaktadır. Yanlış kullanım sonucu meydana gelen bir hata, hem hasta güvenliği hem de yasal açıdan sorunlar yaratabilir (Smith et al., 2019:64).

SONUÇ

Bu nedenle veri güvenliğini sağlamak için güçlü şifreleme ve güvenli veri iletimi protokolleri gereklidir. Veri güvenliğini sağlamak için güçlü şifreleme yöntemlerinin kullanılması, hasta verilerinin yalnızca yetkili ve eğitim almış kişiler tarafından erişilmesi gerekir (Binns et al., 2020:45).Yapay zeka tabanlı karar destek sistemlerinin doğruluğunu artırmak için daha fazla verinin toplanması ve algoritmaların sürekli olarak güncellenmesi gerekmektedir. Ayrıca, sağlık profesyonellerinin bu sistemleri kullanmadan önce kapsamlı bir eğitim alması, yanlış sonuçların önüne geçebilir (Binns et al., 2021:45). Sağlık profesyonellerinin, akıllı yara bakım teknolojilerinin doğru ve etkin kullanımı konusunda sürekli olarak eğitilmesi gerekir. Teknolojiye aşina olmamak, yanlış kullanım riskini artıracaktır. Bu nedenle, eğitim programları geliştirilerek sağlık çalışanlarının teknolojilere olan güveni artırılabilir (Johnson et al., 2019:64). Hasta onayı, veri gizliliği ve etik sorunlar üzerine net bir çerçeve oluşturulmalıdır. Akıllı teknolojilerin kullanımında etik kuralların belirlenmesi, bu teknolojilerin sorumlu bir şekilde uygulanması, hukuki sorumlulukların net bir şekilde tanımlanması önemlidir (Smith et al., 2020:297).

REFERANSLAR

https://portal.issn.org/custom-search/print/2639-5274/public “Innovations in Wound Care Management by Nurses: Examine the latest innovations and best practices in wound care management, including technology advancements, wound care materials, and nurse-led interventions.é ISSN : 2639-5274 Linking ISSN (ISSN-L): 2639-5274, 2021

Armstrong D. G., Boulton A. J. M, Bus S. A., (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N. Engl. J. Med.* 376, 2367–2375.

Binns, N., Williams, T., & Lee, K. (2020). Security risks in digital healthcare technologies: A review of smart health systems. *Journal of Healthcare Information Management*, 44(3), 45-52.

Brown M. S., Ashley B., Koh A., (2018). ‘Wearable Technology for Chronic Wound Monitoring: Current Dressings, Advancements, and Future Prospects’, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 6, Apr.:1-9

Castilla D. M. ,. Liu Z.-J, Velazquez O. C., (2012). ‘Oxygen: Implications for Wound Healing’, *Adv. Wound Care*, vol. 1, no. 6, pp. 225–230, Dec.

Chanmugam A. *et al.*, ‘Relative Temperature Maximum in Wound Infection and Inflammation as Compared with a Control Subject Using Long-Wave Infrared Thermography’, *Adv. Skin Wound Care*, vol. 30, no. 9, p. 406, Sep. 2017.

Eriksson E., Liu P. Y., Schultz G. S., Martins-Green M. M., Tanaka R., Weir D., Gould L. J., Armstrong D. G., Gibbons G. W., Wolcott R., Olutoye O. O., Kirsner R. S., Gurtner G. C. (2022) Chronic wounds: Treatment consensus. *Wound Repair Regen.* **30**, 156–171.

Gianino E., Miller C., Gilmore J., (2018). ‘Smart Wound Dressings for Diabetic Chronic Wounds’, *Bioengineering*, vol. 5, no. 3:2-26. isbn: 9781975176853

Johnson, S., Brown, R., & Smith, J. (2019). Human factors in the adoption of smart healthcare technologies: Risks and challenges. *Healthcare Technology Letters*, 6(2), 64-70.

Lambers H., Piessens S., Bloem A., Pronk H., Finkel P., (2006).‘Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora’, *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 28, no. 5, pp. 359–370.

Lee, M., Choi, J., & Lee, H. (2021). Artificial intelligence in wound care: A critical assessment of risks and benefits. *Journal of Wound Care*, 30(9), 522-528.

Lindley l.E., Stojadinovic O., Pastar I., Tomic-Canic M.,(2016). Biology and biomarkers for wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* **138**, 18S–28S.

Mostafalu P., Tamayol A. Rahimi R. Ochoa A. and et al. (2017). Smart Bandage for Monitoring and Treatment of Chronic Wounds". doi.org/10.1002%2Fsmll.201703509. Bottom of Forma

Nery R. A., Kahlow B. S., Skare T. L., Tabushi F. I., Castro A. d. A. e., (2015). Uric acid and tissue repair. *Arq. Bras. Cir. Dig.* **28**, 290–292.

Piipponen M, Li D, Landén NX. (2020). The immune functions of keratinocytes in skin wound healing. Int J Mol Sci.:8790-8816. https://doi.org/10.3390/ijms21228790

Porth’s Pathophysiology: Concepts of Altered Health States, 11th Edition**,** Lippincot,

RoyChoudhury S. et al., (2018). ‘Continuous Monitoring of Wound Healing Using a Wearable Enzymatic Uric Acid Biosensor’, J. Electrochem. Soc., vol. 165, no. 8, pp. B3168–B3175,

Schreml S., Szeimies R. M., Prantl L., Karrer S., Landthaler M., Babilas P. (2010). ‘Oxygen in acute and chronic wound healing’, *Br. J. Dermatol.*, vol. 163, no. 2, pp. 257–268.

Smith, R., & Jones, T. (2021). Infection detection with smart bandages: Advancements in wound care. *Wound Care International, pp:200

Smith, R., Davis, A., & Turner, P. (2020). Ethical and legal implications of smart technologies in healthcare. *Journal of Medical Ethics*, 46(5), 297-302.

Sun, X.; Zhang, Y.; Ma, C.; Yuan, Q.; Wang, X.; Wan, H.; Wang, P. (2022). A Review of Recent Advances in Flexible Wearable Sensors for Wound Detection Based on Optical and Electrical Sensing. *Biosensors*, *12*, pp:10. https://doi.org/10.3390/ bios12010010

Wang, C. Shirzaei Sani E., Gao W., (2022). Wearable bioelectronics for chronic wound manage- ment. *Adv. Funct. Mater.* **32**, 17. 2111022.

ISSN : 2639-5274 Linking ISSN (ISSN-L): 2639-5274 Key-title: Research (Washington) Title proper: Research. Other variant title: Res (Wash D C) Country: United States Medium: Online Last modification date: 06/02/2021 Type of record: Confirmed ISSN Center responsible of the record: ISSN National Centre for the USA For all potential issues concerning this bibliographic record (missing or wrong data etc.), please contact the ISSN National Centre mentioned above by clicking on the link

Vegan Beslenmesi ve Antioksidan Enzimler Arasındaki İlişki

Nadide Gizem TARAKÇI FİLİZ[1]

1- Dr. Öğr. Üyesi; İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü. ngtarakci@medipol.edu.tr ORCID No: 0000-0001-5449-7866

ÖZET

Bu kitap bölümünde, vegan beslenmenin antioksidan aktivite ve genel sağlık üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Polifenoller, flavonoidler, karotenoidler ile C ve E vitaminleri gibi bitki bazlı antioksidanlar açısından zengin vegan diyetleri, vücudun oksidatif stresle mücadele yeteneğini artırır. Bu, antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklerini kullanarak kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve nörodejeneratif bozukluklar dahil olmak üzere kronik hastalık risklerini azaltmaya yardımcı olur. Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler, optimum işlevsellik için çinko, bakır, selenyum ve demir gibi temel minerallere ihtiyaç duyar. Bu mineraller vegan diyetlerinde mevcut olsa da, biyoyararlanımları bitki bazlı besinlerdeki fitatlar ve oksalatlar gibi bileşikler tarafından azaltılabilir. Emilimi artırmak için C vitamini ve demir minerali bakımından zengin besinlerin birlikte tüketilmesi önerilir. Uygun planlama, bu enzimlerin etkinliğini sağlayarak hücre sağlığını destekler ve oksidatif hasarı azaltır. Fermente edilmiş vegan besinler, bağırsak sağlığını ve antioksidan savunma sistemini güçlendirerek ek faydalar sunar. Fermente edilmiş besinlerde bulunan probiyotikler ayrıca süperoksit dismutaz gibi enzimlerin üretimini uyararak oksidatif stresi daha da azaltır. Ancak, vegan diyetlerinde belirli besin gruplarının dışlanması dikkatli bir şekilde yönetilmezse besin ögesi eksikliklerine yol açabilir. B_{12} vitamini, D vitamini, omega-3 yağ asitleri ve selenyumdaki eksiklikler antioksidan enzim aktivitesini bozabilir, oksidatif strese ve ilişkili sağlık risklerine karşı duyarlılığı artırabilir. Bu boşlukları doldurmak için takviye ve besin ögesi açısından zengin bitki bazlı besinlere dikkat etmek gerekir. Sonuç olarak, iyi dengelenmiş bir vegan diyet antioksidan enzim aktivitesini artırabilir, oksidatif stresi azaltabilir ve genel sağlığı iyileştirebilir.

Anahtar Kelimeler – Vegan Beslenme, Antioksidan Enzimler, Oksidatif Stres, Bitki Bazlı Diyetler, Fermente Vegan Besinler, Kronik Hastalıkların Önlenmesi

GİRİŞ

Vegan beslenme, et, süt ürünleri, yumurta ve bal gibi tüm hayvansal ürünleri dışlayan ve bunun yerine meyve, sebze, baklagiller, tahıllar, kuruyemişler ve tohumlar gibi bitki bazlı besinlere odaklanan bir diyet düzenidir. Son yıllarda, hayvan refahı, çevresel sürdürülebilirlik ve bitki bazlı diyetlerle ilişkili sağlık yararları hakkındaki etik endişeler dahil olmak üzere çeşitli faktörler nedeniyle veganlığın popüleritesi küresel olarak artmıştır (Alcorta vd., 2021). Bilimsel araştırmalar, vegan diyetlerin kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve bazı kanserler gibi kronik hastalık riskini azaltabileceğini ve sağlık bilincine sahip bireyler için çekiciliğini daha da sağlamlaştırdığını vurgulamaktadır (Soeters, 2020).

Antioksidanlar, hücrelere zarar verebilen ve oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri üreten bir kimyasal reaksiyon olan oksidasyonu engelleyen bileşiklerdir (Çelik ve Ayran, 2020). Bu stres, yaşlanmayla ilişkili bozukluklar, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere çeşitli kronik hastalıkların ilerlemesinde rol oynar (Sharifi-Rad vd., 2020). Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimler, serbest radikalleri nötralize ederek ve hücre sağlığını koruyarak vücudun savunma sisteminde kritik bir rol oynar. Bu enzimler, optimum işlevleri için yardımcı faktör görevi gören çinko, bakır, manganez, selenyum ve demir gibi temel mikro besinlerin varlığına bağlıdır (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

Bitki kaynaklı antioksidanlar açısından zengin olan vegan diyetler, oksidatif stresi azaltmaya önemli bir katkı sağlar. Ancak, hayvansal besinlerin dışlanması, antioksidan enzim aktivitesi için gerekli olan belirli minerallerin alımını etkileyebilir. Vegan beslenme ile antioksidan enzimler arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamak, vegan diyetinin sağlık yararlarını ve potansiyel sınırlamalarını değerlendirmek için hayati önem taşır.

Bu bölüm, vegan beslenmenin antioksidan enzimlerin aktivitesini ve etkinliğini nasıl etkilediğini araştırmayı, mineral alımıyla ilgili potansiyel zorlukları ve çözümleri tartışmayı ve vegan diyet çerçevesinde antioksidan savunma sistemlerini optimize etmeye yönelik kanıta dayalı içgörüler sağlamayı amaçlamaktadır.

VEGAN BESLENMESİNDE ANTİOKSİDANLARIN ROLÜ

Bitkisel besinlerin doğal antioksidan içeriği

Bitki bazlı besinler, hücreleri oksidatif hasardan korumak için gerekli olan çeşitli antioksidanların zengin bir kaynağıdır. Bunlar arasında, meyvelerde, çayda, kahvede, üzümlerde ve bitter çikolatada bulunan polifenoller özellikle güçlüdür, serbest radikalleri nötralize eder, iltihabı azaltır ve kronik hastalık riskini düşürürken kalp sağlığını destekler. Narenciye meyvelerinde, elmalarda, soğanlarda ve baklagillerde bulunan bir polifenol alt grubu olan flavonoidler, damar sağlığını ve bağışıklık fonksiyonunu desteklerken oksidatif stresi ve iltihabı azaltmaya katkıda bulunur. Havuç, tatlı patates, domates ve dolmalık biber gibi meyve ve sebzelerdeki canlı sarı, turuncu ve kırmızı tonlardan sorumlu olan karotenoidler, göz sağlığı, bağışıklık savunması ve oksidatif hasarın önlenmesi için hayati önem taşıyan beta-karoten, lutein ve likopeni içerir. C ve E vitaminleri de önemli roller oynar; Turunçgillerde, kivilerde, çileklerde ve yeşil yapraklı sebzelerde bulunan C vitamini, suda çözünen bir antioksidan görevi görerek serbest radikalleri temizler ve E vitaminini yeniler. Bununla birlikte, kuruyemişlerde, tohumlarda ve bitkisel yağlarda bulunan E vitamini, hücre zarlarını oksidatif hasardan koruyan ve cilt ve kardiyovasküler sağlığı destekleyen yağda çözünen bir antioksidandır. Bitki

bazlı besinlerdeki bu antioksidanlar birlikte kapsamlı hücresel koruma ve sağlık yararları sunar (Amarowicz ve Pegg, 2019; Manessis vd., 2020).

Serbest radikaller ve oksidatif stresin azaltılmasında bitkisel besinlerin etkisi

Oksidatif stres, serbest radikaller ile vücudun bunları antioksidanlarla nötralize etme kapasitesi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Bitki bazlı besinler, birden fazla mekanizma aracılığıyla oksidatif stresle mücadelede hayati bir rol oynar. İçerdikleri antioksidanlar, reaktif oksijen türlerini (ROS) ve diğer serbest radikalleri aktif olarak nötralize ederek hücresel hasarı önler ve DNA bütünlüğünü korur (Srinivas vd., 2019). Ek olarak, bitki bazlı besinlerdeki bileşikler, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimleri artırarak vücudun doğal antioksidan savunmalarını güçlendirir. Bitki bazlı diyetlerdeki çeşitli antioksidanlar ayrıca sinerjik olarak çalışarak oksidatif stresle mücadele etme konusundaki kolektif yeteneklerini güçlendirir. Dahası, bu diyetler bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini destekleyen diyet lifi açısından zengindir. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyomu, oksidatif strese karşı başka bir koruma katmanı sunan sistemik antioksidan etkilere katkıda bulunan metabolitler üretir.

Vegan diyetin antioksidan kapasite üzerindeki genel etkileri

Vegan diyet genellikle besin ögesi içeriği yoğun bitkisel besinlere vurgu yaparak vücudun antioksidan kapasitesini artırır. Bu diyet yaklaşımı birkaç önemli faydaya yol açar. Birincisi, vücudun antioksidan savunma sistemini güçlendiren meyve, sebze, kuruyemiş ve tohum gibi antioksidan açısından zengin besinlerin alımını artırır. İkincisi, hayvansal ürünleri dışlayarak vegan diyetleri hem demir ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) gibi pro-oksidatif bileşiklerin alımını azaltır ve oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olur. Bu diyet seçimleri ayrıca uzun ömür ve hastalık önlemede potansiyel iyileştirmelerle de bağlantılıdır, çünkü yüksek antioksidan seviyeleri kronik hastalık riskinin azalması, daha iyi kardiyovasküler sağlık ve iyileştirilmiş yaşam süresi ile ilişkilidir. Bununla birlikte, veganların endojen antioksidan enzimlerinin işlevi için çok önemli olan çinko, bakır ve selenyum gibi temel minerallerin yeterli alımını sağlamaları önemlidir. Uygun diyet planlaması ve gerekirse takviye, vegan diyetinin antioksidan faydalarını optimize etmeye yardımcı olabilir (Kaplan ve Tüfekçi Alphan, 2016).

ANTİOKSİDAN ENZİMLERİN BİYOLOJİSİ VE MEKANİZMASI

Antioksidan enzimler, vücudun oksidatif strese karşı savunma sisteminin önemli bileşenleridir. Bu enzimler reaktif oksijen türlerini (ROS) ve serbest radikalleri nötralize ederek hücresel hasarı önler ve metabolik

dengeyi korur. Aktiviteleri, veganlık gibi beslenme düzenlerine bağlı olarak bulunabilirliği değişebilen belirli mikro besinlere bağlıdır (Lei vd., 2016).

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikallerinin (O_2^-) oksijene (O_2) ve hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüşümünü katalize eden kritik bir antioksidan enzimdir, böylece reaktif oksijen türlerinin (ROS) yükünü hafifletir ve özellikle metabolik aktivitenin önemli ROS ürettiği mitokondri içindeki hücreleri korur (Younus, 2018). SOD, aktivitesi için kofaktör olarak belirli eser elementlere güvenir. Belirli SOD formlarının yapısal kararlılığı için gerekli olan çinko (Zn), baklagiller, kuruyemişler, tohumlar ve tam tahıllar gibi bitki bazlı besinlerde bulunur. Bakır-çinko SOD'daki bir kofaktör olan bakır (Cu), kuruyemişlerde, tohumlarda ve kakaoda bol miktarda bulunur, ancak yeterli alımı sağlamak için vegan diyetlerinde dikkatli bir diyet planlaması gerekebilir. Manganez bağımlı SOD için gerekli olan manganez (Mn), vegan diyetlerinde yaygın olarak tüketilen tam tahıllarda, kuruyemişlerde ve yapraklı yeşil sebzelerde kolayca bulunur (Sciskalska vd., 2020). Ancak vegan diyetler sıklıkla bu mikro besinleri sağlasa da, bunların biyoyararlanımı, emilimi engelleyebilen bileşikler olan fitatlar ve oksalatlar tarafından engellenebilir ve bu da besin emilimini optimize etmek için bilinçli diyet seçimleri yapılmasını gerektirir.

Katalaz

Katalaz, süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin bir yan ürünü olan hidrojen peroksidi (H_2O_2) su (H_2O) ve oksijene (O_2) parçalayarak nötralize eden önemli bir enzimdir. Bu işlem, aksi takdirde en zararlı reaktif oksijen türü (ROS) olan hidroksil radikalleri (OH^-) üretebilecek H_2O_2 birikimini önler. Katalaz aktivitesi, özellikle detoksifikasyon süreçlerinin yüksek seviyelerde H_2O_2 ürettiği karaciğer gibi organlarda hücreleri oksidatif hasardan korumada hayati bir rol oynar (Yang vd., 2015). Enzim, işlevi için bir kofaktör olarak demir gerektirir ve demir iki formda bulunur: hem demir ve hem olmayan demir (Jegasothy vd., 2014). Hayvansal besinlerde bulunan ve yüksek oranda biyoyararlanımlı olan hem demiri ve baklagiller, tofu, güçlendirilmiş tahıllar, kuruyemişler, tohumlar ve yeşil yapraklı sebzeler gibi bitkisel besinlerde bulunan hem olmayan demir. Vegan diyetler, tamamen daha düşük biyoyararlanıma sahip olan hem olmayan demire dayanırken, demir açısından zengin öğünlere C vitamini açısından zengin besinlerin eklenmesi, hem olmayan demir emilimini önemli ölçüde artırabilir ve böylece optimum katalaz aktivitesini destekleyebilir.

Glutatyon Peroksidaz (GPx)

Glutatyon peroksidaz (GPx), lipid hidroperoksitleri ve hidrojen peroksidi su ve lipid alkollere indirgeyen ve böylece hücre zarlarını oksidatif hasardan koruyan hayati bir enzimdir. Rolü, peroksidasyona oldukça yatkın

olan zarlardaki çoklu doymamış yağ asitlerinin bütünlüğünün korunmasında özellikle önemlidir. GPx'in aktivitesi, enzimin oksidatif stresle etkili bir şekilde mücadele etmesini sağlayan temel bir yardımcı faktör olan selenyuma bağlıdır (Iwaoka vd., 2015). Veganlar için selenyum alımı, selenyum açısından son derece zengin olan Brezilya fıstığı gibi bitki bazlı kaynaklar ve tam tahıllar, baklagiller ve tohumlar aracılığıyla sağlanabilir, ancak bu besinlerdeki selenyum içeriği toprak selenyum seviyelerine bağlı olarak değişebilir. Vegan diyetleri genellikle selenyum ihtiyaçlarını karşılayabilse de, özellikle selenyum eksikliği olan topraklara sahip bölgelerde, optimum GPx aktivitesini korumak için takviyenin gerekli olabileceği bölgelerde alımın izlenmesi önemlidir. Veganlar antioksidan enzimlerin biyolojik mekanizmalarını ve belirli mikro besinlere olan bağımlılıklarını anlayarak, enzim işlevselliğini optimize etmek ve oksidatif strese karşı savunmalarını artırmak için bilinçli diyet seçimleri yapabilirler.

VEGAN BESLENMESİ VE ANTİOKSİDAN ENZİMLER ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

Bu bölüm vegan beslenme düzenleri, antioksidan enzimlerin aktivitesi ve oksidatif stres üzerindeki etkileri arasındaki karmaşık ilişkileri inceler. Bitki bazlı beslenmeler doğal antioksidanlar açısından zengin olsa da, antioksidan enzimlerin optimum işlevi için gereken temel minerallerin mevcudiyeti vücudun oksidatif dengesini etkileyebilir.

Vegan diyetteki minerallerin antioksidan enzim aktivitesi üzerindeki etkisi

Antioksidan enzimler, optimum işlevsellik için kofaktör olarak belirli eser minerallere güvenir. Çinko ve bakır, bakır-çinko süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi için gereklidir ve fındık, tohum, baklagiller ve tam tahıllar gibi bitki bazlı kaynaklar bu mineralleri sağlar, ancak biyoyararlanımları emilimi engelleyen fitatlar tarafından azaltılabilir. Manganez bağımlı SOD için gerekli olan manganez, tam tahıllarda, fındıklarda ve yapraklı yeşil sebzelerde bol miktarda bulunur ve bu da vegan diyetlerde alımını genellikle yeterli hale getirir (Altobelli vd., 2020). Demir, katalaz aktivitesi için kritik öneme sahiptir (Kripli vd., 2019). Ancak bitki bazlı besinlerde bulunan hem olmayan demir, hem demirine kıyasla daha düşük biyoyararlanıma sahiptir ve bu da emilimi artırmak için demir açısından zengin besinleri C vitamini ile eşleştirmek gibi stratejileri gerektirir. Selenyum glutatyon peroksidaz (GPx) için bir kofaktördür (Flohé vd., 2022). Selenyum toprak kalitesine bağlı olarak bitki bazlı besinlerde değişir ve selenyum eksikliği olan bölgelerde takviye gerekebilir. Bu mineral ihtiyaçlarını karşılayan dengeli bir vegan beslenme, antioksidan enzimlerin aktivitesini etkili bir şekilde destekleyebilir ve oksidatif strese karşı savunmayı güçlendirebilir.

Bitkisel besinlerle desteklenen enzim aktiviteleri

Bitki bazlı besinler, doğrudan antioksidan görevi görürken aynı zamanda endojen antioksidan enzimlerin aktivitesini artıran biyoaktif bileşikler açısından zengindir. Meyvelerde, sebzelerde ve çayda bol miktarda bulunan polifenoller ve flavonoidlerin, gen ekspresyonunu ve enzim sentezini etkileyerek süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitelerini artırdığı gösterilmiştir. C ve E vitaminleri, serbest radikalleri temizleyerek enzim fonksiyonunu daha da destekler, böylece SOD ve GPx üzerindeki oksidatif yükü azaltır ve bu enzimleri inaktivasyondan korur (Sharma vd., 2018). Ek olarak, diyet lifi bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini teşvik ederek sistemik oksidatif stresi düzenleyen ve antioksidan enzim aktivitesini destekleyen metabolitlerin üretilmesine yol açar. Bu bileşikler birlikte vücudun oksidatif hasara karşı savunmasını güçlendirir.

Vegan diyetle oksidatif stres arasındaki ilişki

Vegan diyetler, yüksek doğal antioksidan içeriği ve hayvansal ürünlerde tipik olarak bulunan pro-oksidatif bileşiklerin daha düşük seviyeleri nedeniyle genellikle azaltılmış oksidatif stresle ilişkilendirilir. Bu ilişkiyi etkileyen temel faktörler arasında antioksidan fazlası bulunur; meyve, sebze ve tam tahıllar açısından zengin vegan diyetleri bol miktarda antioksidan sağlar ve vücudun serbest radikalleri nötralize etme yeteneğini artırır (Vanacore vd., 2018). Ek olarak, hayvansal ürünleri dışlamak, oksidatif strese katkıda bulunan hem demir ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) gibi pro-oksidatif maddelere maruziyeti azaltır (Macho-González vd., 2020). Ancak, özellikle çinko, demir ve selenyumdaki mineral eksikliklerinden kaynaklanan potansiyel riskler, antioksidan enzimlerin aktivitesini sınırlayabilir ve yüksek antioksidanlı bir diyetin faydalarını ortadan kaldırabilir. Veganlar, bu eksiklikleri dikkatli diyet planlaması veya takviyeleri yoluyla ele alarak antioksidan enzim aktivitesini optimize edebilir ve oksidatif stresi azaltabilir, sonuçta iyileştirilmiş sağlık sonuçlarına ve daha düşük kronik hastalık riskine yol açabilir.

FERMENTE VEGAN BESİNLER VE ANTİOKSİDAN ETKİ

Fermente vegan besinler, bağırsak sağlığını iyileştirmek ve vücudun antioksidan savunma sistemine katkıda bulunmak gibi faydaları nedeniyle ilgi görmüştür (Pimentel vd., 2021). Bu bölüm, laktik asit bakterilerinin ve fermantasyon süreçlerinin bitki bazlı besinlerin antioksidan potansiyelini nasıl artırdığını ve endojen antioksidan enzimlerini nasıl desteklediğini araştırmaktadır.

Laktik asit bakterilerinin antioksidan özellikleri

Fermente besinlerde bulunan laktik asit bakterileri (LAB), hem doğrudan hem de dolaylı olarak antioksidan etkiler sağlamada önemli bir rol oynar. Doğrudan LAB, süperoksit dismutaz (SOD) üretimi de dahil olmak üzere enzimatik aktiviteler yoluyla reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize edebilir. Ek olarak, LAB, fermantasyon sırasında güçlü antioksidan özelliklere sahip ekzopolisakkaritler, peptitler ve organik asitler gibi biyoaktif bileşikler üretir. Dolaylı olarak, LAB bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesini destekleyerek sistemik oksidatif stresi ve iltihabı azaltmaya yardımcı olan sağlıklı bir bağırsak mikrobiyomu teşvik eder. Bu da, antioksidan enzim aktivitesi için elverişli bir ortam yaratır ve vücudun oksidatif hasara karşı savunmasını daha da güçlendirir (Islam vd., 2024).

Vegan fermente besinlerin rolü

Vegan *Kefir*, *Turşu* ve vegan *Ayran* gibi fermente vegan besinler, bitki bazlı bileşenlerin doğal antioksidanlarını fermantasyonun biyoaktif faydalarıyla birleştirerek antioksidan potansiyellerini artırır.

Hindistan cevizi, yulaf veya soya sütü gibi bitki bazlı sütlerden yapılan vegan *Kefir*, faydalı bakteri ve mayaların bir karışımı olan kefir taneleriyle fermantasyona uğrar. Bu fermantasyon kalsiyum ve vitaminler gibi besin ögelerinin biyoyararlanımını artırırken, aynı zamanda probiyotiklerin varlığını da artırır. Bu probiyotikler bağırsak sağlığını ve bağışıklık fonksiyonunu destekler. Bitki bazlı sütlerin antioksidan içeriği de fermantasyon sırasında yükselir ve ortaya çıkan içeceği hem yararlı bakterilerin hem de antioksidanların güçlü bir kaynağı haline getirir (Egea vd., 2022).

Turşu veya Türk usulü fermente turşu, salatalık, lahana ve pancar gibi sebzelerin fermente olmak üzere tuzlu suya batırıldığı popüler bir besindir. Fermantasyon süreci, bu sebzeleri sindirimi destekleyen ve sağlıklı bir bağırsak mikrobiyomunun korunmasına yardımcı olan laktobasil bakterileriyle zenginleştirir. Ayrıca, sebzelerdeki antioksidanlar (C vitamini ve karotenoidler gibi) fermantasyon yoluyla daha erişilebilir ve güçlü hale gelir ve sağlık yararlarını artırır (Sayın ve Alkan, 2015; Kara vd., 2024).

Bitki bazlı bileşenlerin doğal antioksidanlarını fermantasyonun biyoaktif faydalarıyla birleştirerek, bu vegan besinler gelişmiş sindirimden gelişmiş bağışıklık fonksiyonuna kadar çeşitli sağlık faydaları sunar. Fermantasyon süreci, basit bitki bazlı bileşenleri güçlü besin ve probiyotik kaynaklarına dönüştürerek antioksidan potansiyellerini artırır ve genel sağlık açısından daha da faydalı hale getirir.

Probiyotikler ve antioksidan enzimlerin sinerjisi

Fermente edilmiş vegan besinlerde bulunan probiyotikler, vücudun antioksidan savunma mekanizmalarıyla çeşitli şekillerde sinerjik olarak etkileşime girer. İlk olarak, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi probiyotik

suşlar, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) dahil olmak üzere antioksidan enzimlerin üretimini uyarabilir. Ek olarak, probiyotikler bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek sistemik inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olur ve endojen antioksidan sistemler üzerindeki yükü hafifletir. Fermantasyon süreci ayrıca antioksidan enzimlerin aktivitesi için gerekli olan çinko, demir ve selenyum gibi kritik yardımcı faktörlerin biyoyararlanımını da artırır. Dahası, probiyotikler bağırsak bariyerini güçlendirerek prooksidatif bileşiklerin taşınmasını önler ve genel antioksidan savunmayı daha da iyileştirir (Mishra vd., 2015).

Özetle, fermente edilmiş vegan besinler vegan diyetlerine güçlü bir katkı sağlar, laktik asit bakterilerinin aktiviteleri, iyileştirilmiş besin biyoyararlanımı ve endojen antioksidan enzimlerin sinerjik desteği yoluyla gelişmiş antioksidan etkiler sunar. Bunların dahil edilmesi yalnızca diyet çeşitliliğini artırmakla kalmaz, aynı zamanda oksidatif stresi azaltarak ve hücresel dayanıklılığı destekleyerek önemli sağlık yararları da sağlar.

SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Vegan beslenmenin sağlık yararları, özellikle antioksidan etkileri açısından, kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Bitki bazlı besinlerden, fermente ürünlerden ve antioksidan enzimlerden artan antioksidan kapasitesi, kronik hastalıkları önlemede ve genel sağlığı desteklemede önemli bir rol oynar. Bu bölüm, antioksidan kapasitesi, oksidatif stresle ilişkili hastalıkların önlenmesi ve yönetimi ve vegan diyetlerinin yaşlanma karşıtı etkileri üzerine klinik çalışmalara derinlemesine inmektedir.

Antioksidan kapasitenin artışıyla ilgili klinik çalışmalar

Vegan diyetlerin antioksidan kapasitesini artırdığı ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Bitki bazlı diyetler; C ve E vitaminleri, polifenoller ve süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi artan antioksidan enzim aktiviteleri gibi daha yüksek antioksidan seviyeleriyle ilişkilidir. Kimchi, tempeh ve kombucha gibi fermente edilmiş vegan besinler yalnızca antioksidan seviyelerini artırmakla kalmayıp aynı zamanda bağırsak sağlığını da iyileştirerek oksidatif stres belirteçlerinde azalmaya katkıda bulunmuştur. Ek olarak, karşılaştırmalı çalışmalar veganların omnivorlara kıyasla daha yüksek toplam antioksidan kapasiteye (TAC) sahip olduğunu ve oksidatif stres biyobelirteçlerinde ve inflamasyon belirteçlerinde iyileşmeler olduğunu bulmuştur. Bu bulgular, vegan beslenmenin hücresel düzeyde oksidatif hasarı düzenlemedeki potansiyelini göstermektedir (Bermon vd., 2017; Craddock vd., 2020).

Kronik hastalıkların önlenmesi ve oksidatif stresin yönetimi

Kronik hastalıklar genellikle hücrelere, proteinlere ve DNA'ya zarar veren uzun vadeli oksidatif stresle bağlantılıdır. Antioksidanlar açısından

zengin vegan beslenme, bu hastalıkların önlenmesinde ve yönetiminde önemli bir rol oynayabilir. Oksidatif stres; kardiyovasküler hastalıklarda, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi durumların gelişiminde önemli bir faktördür. Antioksidanlar açısından zengin bitki bazlı diyetler, kan damarlarına ve kalbe verilen oksidatif hasarı azaltmaya, inflamasyon seviyelerini düşürmeye ve lipid profillerini iyileştirmeye yardımcı olarak daha sağlıklı bir kardiyovasküler sisteme katkıda bulunur. Klinik kanıtlar, bitki bazlı diyetler uygulayan bireylerin kalp hastalığı riskinin daha düşük olduğunu, vegan diyetlerin potansiyel olarak aterosklerozu önlediğini veya tersine çevirdiğini desteklemektedir. Diyabette, bitki bazlı besinlerdeki antioksidanlar kan şekeri seviyelerini düzenlemeye ve insülin duyarlılığını iyileştirmeye yardımcı olabilir; klinik çalışmalar vegan beslenmenin tip 2 diyabeti önleyebileceğini ve yönetimine yardımcı olarak nöropati ve retinopati gibi komplikasyon riskini azaltabileceğini göstermektedir. Nörodejeneratif hastalıklar için flavonoidler, karotenoidler ve polifenoller gibi antioksidanlar, beta-amiloid plaklarının birikimini azaltıp bilişsel işlevi iyileştirerek nöroprotektif etkiler meydana getirirler. Araştırmalar, vegan diyetlerinin nöronları oksidatif hasar ve inflamasyondan koruyarak Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabileceğini göstermektedir (Jiang vd., 2021).

Vegan beslenmesinin yaşlanma karşıtı etkileri

Oksidatif stres, dokuların parçalanmasına, hücresel işlevlerin azalmasına ve yaşa bağlı hastalıkların başlamasına katkıda bulunarak yaşlanmanın önde gelen nedenlerinden biridir. Antioksidanlar açısından zengin vegan beslenme, çeşitli yaşlanma karşıtı faydalar sunar. Bitki bazlı besinlerde bulunan antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize etmeye, hücresel hasarı azaltmaya ve yaşlanma sürecini yavaşlatmaya yardımcı olur. Vegan diyetlerin ayrıca cilt elastikiyetini ve nemini iyileştirdiği, kırışıklıkların ve ince çizgilerin görünümünü azalttığı gösterilmiştir. C, E vitamini ve karotenoidler gibi antioksidanlar, cildi UV kaynaklı oksidatif hasardan korur. Uzun vadeli çalışmalar, bitki bazlı diyetlerin uzun ömür ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve bazı kanserler gibi yaşa bağlı hastalık riskinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ek olarak, vegan diyetlerdeki antioksidanlar, kromozomlardaki koruyucu kapaklar olan telomerleri oksidatif hasardan koruyabilir, potansiyel olarak hücresel yaşlanmayı yavaşlatabilir ve hücre ömrünü uzatabilir. Sonuç olarak, vegan beslenmenin antioksidan özellikleri oksidatif stresi önlemede, kronik hastalık riskini azaltmada ve genel sağlığı desteklemede merkezi bir rol oynar. Klinik çalışmalar, bitki bazlı diyetlerin antioksidan kapasitesini artırma, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik rahatsızlıkları yönetme ve yaşlanma karşıtı etkiler sağlamadaki faydalarını tutarlı bir şekilde desteklemektedir. Antioksidanlar açısından

zengin bir vegan diyeti benimseyerek, bireyler sağlık sonuçlarını iyileştirebilir ve yaşam kalitelerini artırabilirler (Luo vd., 2021).

VEGAN DİYETTE ANTİOKSİDAN ENZİM AKTİVİTESİNİ DESTEKLEME ÖNERİLERİ

Antioksidanlar ve temel mineraller açısından zengin, iyi dengelenmiş bir vegan diyeti, oksidatif stresi nötralize etmede önemli bir rol oynayan vücudun antioksidan enzimlerini desteklemek için kritik öneme sahiptir. Bu bölüm, optimum antioksidan enzim işlevi için gerekli minerallerin yeterli alımını sağlamak için pratik tavsiyeler sunar ve dengeli, besin açısından zengin bir vegan diyeti oluşturmak için stratejiler önerir.

Minerallerin yeterli alımı için öneriler: Çinko, demir, manganez, selenyum kaynakları

Çinko, demir, manganez ve selenyum gibi mineraller, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimler için hayati yardımcı faktörlerdir. Bu minerallerin yeterli alımını sağlamak, antioksidan enzim aktivitesini sürdürmek için esastır. Vegan dostu bu mineral kaynakları arasında nohut, mercimek ve fasulye gibi baklagiller; kabak ve susam gibi tohumlar; kaju ve badem gibi kuruyemişler; ve çinko için yulaf ve kinoa gibi tam tahıllar bulunur. Çinko biyoyararlanımını artırmak için tahılları ve baklagilleri ıslatmak, filizlendirmek veya fermente etmek önerilir. Demir için ıspanak ve kara lahana gibi koyu yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller, zenginleştirilmiş tahıllar, tohumlar ve kuru meyveler mükemmel kaynaklardır. Demir açısından zengin besinleri turunçgiller veya dolmalık biber gibi C vitamini açısından zengin besinlerle eşleştirmek demir emilimini artırabilir. Manganez tam tahıllarda, kuruyemişlerde, tohumlarda ve yeşil yapraklı sebzelerde bulunabilir ve manganezin bu çeşitli besin kaynaklarını düzenli olarak tüketmek manganez bağımlı antioksidan enzimleri destekler. Selenyum Brezilya fındıklarında, ayçiçeği çekirdeklerinde, esmer pirinçte, tam buğday ekmeğinde ve baklagillerde bol miktarda bulunur. Küçük bir porsiyon Brezilya fındığı önerilen günlük selenyum alımını sağlayabilir, bu nedenle ölçülü olarak tüketilebilir (Platel ve Srinivasan, 2016; Godos vd., 2022).

Dengeli bir diyet planlama stratejileri

Dengeli bir vegan diyeti, antioksidan enzim aktivitesini ve genel sağlığı desteklemek için yeterli besin sağlamalıdır. Bunu başarmak için şu stratejiler göz önünde bulundurulabilir: baklagiller, soya ürünleri (tofu, tempeh), kinoa ve seitan gibi çeşitli bitki bazlı proteinler dahil edilerek protein kaynakları çeşitlendirilebilir; bunlar çinko ve demir gibi minerallerin ve temel aminoasitlerin yeterli alımını sağlar. Antioksidanlar, lif ve minerallerin zengin bir kaynağını sağlamak için tam tahıllar, meyveler,

sebzeler, kuruyemişler, tohumlar ve baklagiller gibi tam tahıllı besinler düzenli olarak tüketilebilir. Kimchi, lahana turşusu, tempeh, miso ve kombucha gibi fermente besinleri dahil etmek bağırsak sağlığı ile antioksidan enzim aktivitesini destekler ve besin ögesi emilimini artırır. Biyoyararlanımı artırmak için antioksidan açısından zengin besinler mineral içeren besinlerle birlikte tüketilebilir (örneğin, C vitamini açısından zengin besinler demir açısından zengin besinlerle tüketilebilir). Son olarak, dikkatli planlama veya takviye gerektirebilecek B12 vitamini, omega-3 yağ asitleri ve D vitamini gibi potansiyel boşluklara dikkat edilerek mikro besin alımı takip edilebilir (Baroni vd., 2019).

Gerektiğinde takviye kullanımının önemi

İyi planlanmış bir vegan diyeti çoğu besin ögesi ihtiyacını karşılayabilirken, bazı bireylerin özellikle bitki bazlı besinlerden elde edilmesi daha zor olan besin ögelerinin optimum seviyelerini sağlamak için takviyeye ihtiyacı olabilir. Sinir fonksiyonu ve kırmızı kan hücrelerinin oluşumu için gerekli olan B12 vitamini, bitki bazlı besinlerde doğal olarak bulunmaz ve zenginleştirilmiş besinler veya takviyeler yoluyla elde edilmelidir. Bağışıklık fonksiyonu ve kemik sağlığı için önemli olan D vitamini, güneşe maruz kalma yoluyla sentezlenebilir, ancak özellikle güneş ışığının sınırlı olduğu bölgelerde veya güneş ışığına sınırlı maruz kalan bireyler için takviye gerekebilir. Keten tohumu ve chia tohumu gibi bitki bazlı kaynaklarda bulunan omega-3 yağ asitleri, alfa-linolenik asit (ALA) sağlar, ancak EPA ve DHA'ya dönüşüm yetersiz olabilir; yosunlardan elde edilen omega-3 takviyeleri gereksinimleri karşılamak için düşünülebilir. Bitki bazlı diyetler demir ve çinko sağlarken, daha yüksek gereksinimleri olan bireyler (gebe kadınlar, büyüme-gelişme çağındaki bireyler vb.) için takviye gerekli olabilir (Bakaloudi vd., 2021; Niklewicz vd., 2023).

Yemek tarifleri ve pratik öneriler

Antioksidan açısından zengin besinlerin diyete dahil edilmesi hem lezzet hem de kolaylık sağlayabilir. Antioksidan enzim aktivitesini desteklemek için yardımcı olacak bazı basit yemek tarifi önerileri şu şekilde verilebilir:

Kahvaltıda; domates, yeşil biber ve soğanla yapılan popüler bir Türk yemeği olan *Menemen* (Vegan Versiyonu) denenebilir. Vegan versiyonu, soğan ve biberler zeytinyağında sotelendikten sonra küp doğranmış domatesler, tuz, karabiber ve pul biber eklenerek yapılabilir. Protein için, çırpılmış yumurtaya alternatif olarak sert tofu eklenebilir. Bu tarif, domates ve biberlerden gelen antioksidanlar açısından zengindir. Ayrıca tofu ilavesi demir ve çinko minerallerini sağlar. *Tahinli ve Reçelli Simit,* kahvaltı için başka bir seçenek olabilir. Simit tahin ve bir kaşık meyve reçeli (kayısı veya kiraz gibi) ile servis edilebilir. Böylelikle, susam tohumlarından ve meyvelerden sağlıklı yağlar, çinko minerali ve antioksidanlar sağlanabilir.

Ayrıca bu tarifi C vitamini yönüyle zenginleştirmek için taze sıkılmış portakal suyuyla birlikte tüketilebilir. Kahvaltı için başka bir besleyici tarif *Nar ve Cevizli Yulaf Ezmesi* olabilir. Yulaf, manganez ve lif için iyi bir kaynaktır. Yulaf ezmesinin üzerine nar taneleri, ince dövülmüş ceviz ve bal eklenebilir. Nar taneleri polifenoller açısından zengindir ve cevizler diğer malzemelerin antioksidan aktivitesini tamamlayan omega-3 yağ asitleri sağlar.

Öğle yemeği için; ince bulgur, domates, salatalık ve maydanozdan yapılan, zeytinyağı, limon suyu ve nar pekmezi ile tatlandırılmış bir salata olan *Kısır* düşünülebilir. Bulgur manganez mineralini ve antioksidan sağlarken, taze sebzeler demir minerali emilimine yardımcı olan C vitaminini sağlar. Bir diğer alternatif ise *Ispanaklı ve Tofu'lu Vegan Börek*tir. Bu börekte, iç harç olarak ıspanak ve tofu kullanılabilir. Ispanak demir minerali ve antioksidan sağlarken, tofu iyi bir protein kaynağıdır. *Vegan Pide* başka bir alternatif olabilir. Sotelenmiş mantar, ıspanak, soğan ve zeytin içeren bu tarif; antioksidanlar, sağlıklı yağlar ve lif açısından iyi bir denge sağlar.

Akşam yemeği için; enginar, havuç, patates ve zeytinyağıyla hazırlanan, limon ve baharatlarla tatlandırılan *Zeytinyağlı Enginar* düşünülebilir. Enginarlar antioksidan ve lif açısından zengindir, zeytinyağı ise yağda çözünen vitaminlerin emilimine yardımcı olan bir yağ türüdür. Nohut, bulgur ve baharatların birleşiminden yapılan *Vegan Köfteler*, bir başka lezzetli akşam yemeği seçeneğidir. Köfteler fırında pişirilebilir veya kızartılıp salata ve yoğurt veya tahin sosuyla servis edilebilir. Nohutlar demir minerali açısından zengindir ve kimyon ile kırmızı biber gibi baharatlar tarifin antioksidan içeriğini artırır.

Atıştırmalık için; mercimeklerin zeytinyağı, kimyon ve kırmızı biberle tatlandırıldığı ve ardından fırınlandığı *Çıtır Mercimek Cipsi* denenebilir. Bu cipsler demir, çinko ve manganez mineralleri açısından zengin olduğu için, antioksidan enzim aktivitesini desteklerler. *Tahinli Fırın Kabak* hafif ve besleyici bir atıştırmalıktır. Kabak dilimlenir, zeytinyağı, tuz ve karabiberle kavrulur. Pişirildikten sonra, ekstra lezzet ve sağlıklı yağlar için üzerine tahin gezdirilir. Kabak, karotenoidler gibi antioksidanlar açısından zengindir, tahin ise çinko ve manganez minerallerini sağlar.

Öğünlerde zeytinyağı, baharatlar ve fermente edilmiş besinlerin tüketilmesi önerilebilir. Zeytinyağı, yağda çözünen vitaminlerin emilimini ve antioksidan enzim aktivitesini artırmak için salatalar ve sebze yemekleri başta olmak üzere tüm yemeklerde kullanılabilir. Ayrıca kimyon, kişniş, zerdeçal ve maydanoz gibi otlar ve baharatlar iyi bir antioksidan kaynağıdır. Bununla birlikte turşu gibi fermente edilmiş besinleri öğünlere dahil etmek, iyileştirilmiş antioksidan durumu ve azaltılmış oksidatif stresle bağlantılı olan bağırsak sağlığını da destekleyebilir.

SONUÇ

İyi planlanmış bir vegan diyeti, antioksidan enzim aktivitesini destekleyerek ve kronik hastalıkların riskini azaltarak sağlığı olumlu yönde etkiler. Bitki bazlı besinler; antioksidan enzim fonksiyonunu artıran polifenoller, flavonoidler, karotenoidler, C ve E vitaminleri gibi antioksidanları sağlar. Bitki bazlı besinlerde bol miktarda bulunan çinko, selenyum ve manganez gibi mineraller, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerin uygun aktivitesi için hayati önem taşımakla birlikte, oksidatif stresi azaltmaya ve hücresel hasarı önlemeye yardımcı olur.

Vegan diyetinin potansiyel sağlık yararları arasında, antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve nörodejeneratif durumlar gibi kronik hastalık risklerinin azaltılması yer alır. Ayrıca sindirim sisteminin sağlığını destekler, bağışıklık fonksiyonunu iyileştirir ve yaşlanma sürecini yavaşlatmaya yardımcı olur.

Ancak, dikkatli bir şekilde planlanmazsa, vegan diyeti sağlığı olumsuz yönde etkileyebilir. Olası riskler arasında özellikle B_{12} vitamini, D vitamini, omega-3 yağ asitleri, çinko, demir, manganez ve selenyum mineralleri gibi besin ögesi eksiklikleri bulunur. Bu eksiklikler antioksidan enzimlerin fonksiyonunu bozabilir ve vücudun oksidatif stresle mücadele etme yeteneğini engelleyebilir. Örneğin demir ve selenyum minerallerinin eksiklikleri katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin aktivitesini azaltarak vücudun zararlı serbest radikalleri nötralize etme yeteneğini bozabilir. Ayrıca yetersiz protein alımı ve belirli temel amino asitlerin eksikliği kas onarımını ve bağışıklık fonksiyonunu engelleyebilir.

Sonuç olarak, vegan bir diyet antioksidan savunma sistemini destekleyerek ve kronik hastalıkları önleyerek sağlığı olumlu yönde etkilese bile, besin ögesi eksikliklerini önlemek için diyetin dikkatlice planlanması önemlidir. Yeterli takviye ve besin ögesi alımına dikkat edilen dengeli bir vegan diyet, potansiyel riskleri en aza indirirken sağlık yararlarını en üst düzeye çıkarmaya yardımcı olabilir.

REFERANSLAR

Alcorta, A., Porta, A., Tárrega, A., Alvarez, M. D., ve Vaquero, M. P. (2021). Foods for plant-based diets: Challenges and innovations. *Foods*, 10(2), 293.

Altobelli, G. G., Van Noorden, S., Balato, A., ve Cimini, V. (2020). Copper/zinc superoxide dismutase in human skin: Current knowledge. *Frontiers in Medicine*, *7*, 537401.

Amarowicz, R., ve Pegg, R. B. (2019). Natural antioxidants of plant origin. In *Advances in food and nutrition research* (Vol. 90, pp. 1-81). Academic Press.

Bakaloudi, D. R., Halloran, A., Rippin, H. L., Oikonomidou, A. C., Dardavesis, T. I., Williams, J., ... ve Chourdakis, M. (2021). Intake and adequacy of the

vegan diet. A systematic review of the evidence. *Clinical Nutrition*, *40*(5), 3503-3521.

Baroni, L., Goggi, S., ve Battino, M. (2019). Planning well-balanced vegetarian diets in infants, children, and adolescents: The VegPlate Junior. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *119*(7), 1067-1074.

Bermon, S., Castell, L.M., Calder, P.C. et al. (2017) Consensus statement immunonutrition and exercise. *Exercise Immunology Review* 23: 8–50.

Craddock, J. C., Neale, E. P., Peoples, G. E., ve Probst, Y. C. (2020). Plant-based eating patterns and endurance performance: A focus on inflammation, oxidative stress and immune responses. *Nutrition Bulletin*, *45*(2), 123-132.

Çelik, S. A., ve Ayran, İ. (2020). Antioksidan Kaynağı Olarak Bazı Tıbbi ve Aromatik Bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi,* 13(2), 115-125.

Egea, M. B., Santos, D. C. D., Oliveira Filho, J. G. D., Ores, J. D. C., Takeuchi, K. P., ve Lemes, A. C. (2022). A review of nondairy kefir products: their characteristics and potential human health benefits. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *62*(6), 1536-1552.

Flohé, L., Toppo, S., ve Orian, L. (2022). The glutathione peroxidase family: Discoveries and mechanism. *Free Radical Biology and Medicine*, *187*, 113-122.

Godos, J., Giampieri, F., Micek, A., Battino, M., Forbes-Hernandez, T. Y., Quiles, J. L., ... ve Grosso, G. (2022). Effect of Brazil nuts on selenium status, blood lipids, and biomarkers of oxidative stress and inflammation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Antioxidants*, *11*(2), 403.

Ighodaro, O. M., ve Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, *54*(4), 287-293.

Islam, S., Hossain, T. J., Afrin, S., Paul, S., Bappi, M. S. H., Ali, F., ve Ferdouse, J. (2024). Multifunctional probiotics from sugarcane juice: In-vitro evaluation of lactic acid bacteria for gut adaptation, health benefits, biopreservation, and food quality enhancement. *Health Benefits, Biopreservation, and Food Quality Enhancement (October 01, 2024)*.

Iwaoka, M., Katakura, A., Mishima, J., Ishihara, Y., Kunwar, A., ve Priyadarsini, K. I. (2015). Mimicking the lipid peroxidation inhibitory activity of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (GPx4) by using fatty acid conjugates of a water-soluble selenolane. *Molecules*, *20*(7), 12364-12375.

Jegasothy, H., Weerakkody, R., Selby-Pham, S., ve Bennett, L. E. (2014). In vitro heme and non-heme iron capture from hemoglobin, myoglobin and ferritin by bovine lactoferrin and implications for suppression of reactive oxygen species in vivo. *Biometals*, *27*(6), 1371-1382.

Jiang, S., Liu, H., ve Li, C. (2021). Dietary regulation of oxidative stress in chronic metabolic diseases. *Foods*, *10*(8), 1854.

Kaplan Ö, Tüfekçi Alphan E, Vejetaryen Diyet, ss. 161-174, İçinde: Tüfekçi Alphan E, editör, Diyetler ve Gerçekler, Ankara, Hatipoğlu Yayınevi, 2016.

Kara, İ. T., Baltakesmez, D. A., Tezcan, A. A., ve Öztürk, E. (2024). Effect of Different Acids and Salt Application on The Microbiota of Pickled

Cabbage. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, *12*(2), 327-337.

Kripli, B., Sólyom, B., Speier, G., ve Kaizer, J. (2019). Stability and catalase-like activity of a mononuclear non-heme oxoiron (IV) complex in aqueous solution. *Molecules*, *24*(18), 3236.

Lei, X. G., Zhu, J. H., Cheng, W. H., Bao, Y., Ho, Y. S., Reddi, A. R., ... ve Arnér, E. S. (2016). Paradoxical roles of antioxidant enzymes: basic mechanisms and health implications. *Physiological Reviews*, *96*(1), 307-364.

Luo, J., Si, H., Jia, Z., ve Liu, D. (2021). Dietary anti-aging polyphenols and potential mechanisms. *Antioxidants*, *10*(2), 283.

Macho-González, A., Garcimartín, A., López-Oliva, M. E., Bastida, S., Benedí, J., Ros, G., ... ve Sánchez-Muniz, F. J. (2020). Can meat and meat-products induce oxidative stress?. *Antioxidants*, *9*(7), 638.

Manessis, G., Kalogianni, A. I., Lazou, T., Moschovas, M., Bossis, I., ve Gelasakis, A. I. (2020). Plant-derived natural antioxidants in meat and meat products. *Antioxidants*, *9*(12), 1215.

Mishra, V., Shah, C., Mokashe, N., Chavan, R., Yadav, H., ve Prajapati, J. (2015). Probiotics as potential antioxidants: a systematic review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *63*(14), 3615-3626.

Niklewicz, A., Smith, A. D., Smith, A., Holzer, A., Klein, A., McCaddon, A., ... ve CluB-12. (2023). The importance of vitamin B12 for individuals choosing plant-based diets. *European Journal of Nutrition*, *62*(3), 1551-1559.

Pimentel, T. C., Da Costa, W. K. A., Barão, C. E., Rosset, M., ve Magnani, M. (2021). Vegan probiotic products: A modern tendency or the newest challenge in functional foods. *Food Research International*, *140*, 110033.

Platel, K., ve Srinivasan, K. (2016). Bioavailability of micronutrients from plant foods: an update. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *56*(10), 1608-1619.

Sayin, F. K., ve Alkan, S. B. (2015). The effect of pickling on total phenolic contents and antioxidant activity of 10 vegetables. *Food and Health*, *1*(3), 135-141.

Ściskalska, M., Ołdakowska, M., Marek, G., ve Milnerowicz, H. (2020). Changes in the activity and concentration of superoxide dismutase isoenzymes (Cu/Zn SOD, MnSOD) in the blood of healthy subjects and patients with acute pancreatitis. *Antioxidants*, *9*(10), 948.

Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., ... ve Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in Physiology*, *11*, 694.

Sharma, G. N., Gupta, G., ve Sharma, P. (2018). A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*, *28*(2), 139-154.

Soeters, P. B. (2020). Vegan diets: what is the benefit?. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 23(2), 151-153.

Srinivas, U. S., Tan, B. W., Vellayappan, B. A., ve Jeyasekharan, A. D. (2019). ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biology*, *25*, 101084.

Vanacore, D., Messina, G., Lama, S., Bitti, G., Ambrosio, P., Tenore, G., ... ve Stiuso, P. (2018). Effect of restriction vegan diet's on muscle mass, oxidative

status, and myocytes differentiation: a pilot study. *Journal of Cellular Physiology*, *233*(12), 9345-9353.

Yang, H. T., Yang, M. C., Sun, J. J., Guo, F., Lan, J. F., Wang, X. W., ... ve Wang, J. X. (2015). Catalase eliminates reactive oxygen species and influences the intestinal microbiota of shrimp. *Fish & Shellfish Immunology*, *47*(1), 63-73.

Younus, H. (2018). Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *International Journal of Health Sciences*, *12*(3), 88-93.

Laktik Asit Bakterilerinin Peynir Kalitesi Üzerine Etkileri

Nadide Gizem TARAKÇI FİLİZ[1]

1- Dr. Öğr. Üyesi; İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü. ngtarakci@medipol.edu.tr ORCID No: 0000-0001-5449-7866

ÖZET

Laktik asit bakterileri (LAB), pıhtılaşma, olgunlaşma ve dokusal gelişim gibi süreçleri etkileyerek peynir üretimi ve kalitesinde önemli bir rol oynar. Bu bakteriler laktozu laktik aside fermente eder, bu da sütün pH'ını düşürür ve kazein gibi proteinlerin pıhtılaşmasına ve lor oluşturmasına neden olur. Fermantasyon ve yaşlanma sırasında enzimatik aktiviteleri peynirin dokusunu, lezzetini ve aromasını daha da artırır. LAB, proteinleri, yağları ve karbonhidratları amino asitler, esterler ve kükürt bileşikleri gibi bileşiklere metabolize ederek farklı peynir türlerinin benzersiz duyusal özelliklerine katkıda bulunur. Duyusal iyileştirmenin ötesinde, LAB peynirin mikrobiyolojik güvenliğine önemli ölçüde katkıda bulunur. Patojenik ve bozulma yapan mikroorganizmaların büyümesini engelleyen laktik asit, hidrojen peroksit ve bakteriyosinler gibi antimikrobiyal bileşikler üretirler. Bu aktivite, peynirin tüketim için güvenli kalmasını sağlarken raf ömrünü de uzatır. Ek olarak, LAB peynirin besin değerini ve sağlık yararlarını iyileştirir. Probiyotik olarak hareket ederek bağırsak sağlığını destekler ve bağışıklık sistemi işlevini güçlendirir. Fermantasyon süreci laktoz içeriğini azaltır ve peyniri laktoz intoleransı olan kişiler için daha uygun hale getirir. LAB ayrıca amino asitler, yağ asitleri ve kalsiyum gibi mineraller de dahil olmak üzere besinlerin biyoyararlanımını artırır. Fermantasyon sırasında üretilen biyoaktif peptitler, iyileştirilmiş kardiyovasküler sağlık, daha iyi metabolik düzenleme ve sindirim sistemi sağlığı desteği gibi ek sağlık yararları sunar. Sonuç olarak, LAB peynir yapımında vazgeçilmezdir ve duyusal özelliklerine, güvenliğine ve besin değerine katkıda bulunur. Probiyotik olarak rolleri ve biyoaktif bileşikler üretme yetenekleri, LAB ile zenginleştirilmiş peyniri önemli sağlık yararları olan işlevsel bir besin konumuna getirir. Bu, hem geleneksel hem de endüstriyel peynir üretiminde LAB'nin önemini vurgular.

Anahtar Kelimeler – Laktik asit bakterileri, Peynir, Mikrobiyolojik güvenlik, Probiyotik etkiler, Fermantasyon, Besin Değeri, Lezzet Gelişimi, Doku İyileştirme, Sağlık Faydaları

GİRİŞ

Laktik asit bakterileri (LAB), Gram pozitif, spor oluşturmayan, fakültatif anaerobik veya mikroaerofilik bakteri grubudur (Teuber, 1993). Karbonhidrat fermantasyonunun birincil yan ürünü olarak laktik asit üretirler; bu özellik, çeşitli besin fermantasyon süreçlerindeki rollerini tanımlar (George vd., 2018). LAB genellikle sütte, bitki materyalinde ve insan ve hayvanların gastrointestinal kanallarında bulunur. Doğadaki varlıkları ve şekerleri fermente etme yetenekleri, onları fermente gıdalar,

özellikle peynir ve yoğurt gibi süt ürünleri üretmek için vazgeçilmez hale getirir (Ayivi vd., 2020).

Morfolojik olarak LAB, Lactobacillus'taki gibi çubuk şeklinde veya *Lactococcus* ve *Streptococcus*'taki gibi küreseldir (Ngasotter vd., 2020). Gram pozitif bakterilerin karakteristiği olan kalın peptidoglikan hücre duvarlarına sahiptirler ve çeşitli ortamlarda yapısal bütünlük ve direnç sağlarlar (Martínez vd., 2020). Metabolik olarak LAB, fermantasyon yollarına göre iki gruba ayrılır (Martínez-Miranda vd., 2022). Homofermentatif LAB, şeker metabolizmasının yan ürünü olarak yalnızca laktik asit üretirken, heterofermentatif LAB, etanol, karbondioksit veya asetik asit gibi ek bileşikler üretir (Narvhus ve Axelsson, 2003). Asit toleransları, fermantasyon sırasında oluşturdukları düşük pH ortamlarında gelişmelerini sağlar (Wang vd., 2018).

LAB doğada yaygın olarak dağılmıştır. Genellikle süt ürünlerinde, fermente sebzelerde ve insan ve hayvanların gastrointestinal sistemlerinde bulunurlar (Zielińska ve Kolożyn-Krajewska, 2018). Dikkat çekici özelliklerinden biri de antimikrobiyal aktiviteleridir. Zararlı patojenlerin ve bozulma yapan organizmalarının büyümesini engelleyen laktik asit, hidrojen peroksit ve bakteriyosinler gibi bileşikler üretirler. Bu antimikrobiyal özellik, LAB'yi besin muhafazası açısından kritik hale getirerek, fermente ürünlerin güvenliğini ve raf ömrünü artırır (Shah ve Dave, 2002).

LAB, besin üretimindeki rolünün yanı sıra çok sayıda besin ve sağlık faydası sunar. B grubu vitaminleri gibi vitaminleri sentezleyerek ve sindirilebilirliği iyileştirerek besinlerin besin değerini artırırlar (Zhu vd., 2020). Bazı LAB suşları ayrıca probiyotik özellikleri, bağırsak sağlığı ile bağışıklık sistemini desteklemesi ve gastrointestinal rahatsızlıkları önlemesiyle de tanınır (Doo vd., 2024).

Endüstriyel olarak, LAB fermente yiyecek ve içecek üretiminde vazgeçilmezdir. Fermantasyon aktiviteleri yalnızca besini korumakla kalmaz, aynı zamanda dokusunu, lezzetini ve aromasını da iyileştirir. LAB, yoğurt, peynir, ayran ve diğer birçok süt ürününün üretiminde başlangıç kültürü olarak kullanılır (Vedamuthu, 2013). Metabolik süreçleri, bu ürünlerin benzersiz özelliklerine katkıda bulunarak onları besin teknolojisinin temel bir bileşeni haline getirir.

Sonuç olarak, laktik asit bakterileri besin fermantasyonu, korunması ve sağlık teşvikinde önemli bir rol oynar. Benzersiz fizyolojik ve metabolik özellikleri, onları geleneksel ve endüstriyel besin üretiminde hayati hale getirir ve dünya çapında tüketiciler için kalite, güvenlik ve besin faydaları sağlar.

LAB, özellikle peynir olmak üzere süt ürünlerinin üretimi ve kalitesi için olmazsa olmazdır. Laktozu laktik aside dönüştürerek fermantasyon sürecini yönlendiren, başlatıcı kültürler olarak hizmet ederler. Bu süreç yalnızca sütü korumakla kalmaz, aynı zamanda besleyici, duyusal ve dokusal

özelliklerini de geliştirerek LAB'yi süt fermantasyonunda vazgeçilmez hale getirir (Widyastuti ve Febrisiantosa, 2014).

LAKTİK ASİT BAKTERİLERİ VE PEYNİR ÜRETİMİ

LAB, peynir üretiminde pıhtılaşma, olgunlaşma ve dokusal gelişim gibi önemli aşamaları etkiler (McSweeney, 2004).

LAB, laktozu laktik aside fermente ederek sütün pH'ını düşürür, bu da kazein proteinlerinin pıhtılaşmasına ve lor oluşturmasına neden olur. Kalsiyum iyonları, lor yapısını stabilize etmede hayati bir rol oynar ve LAB, lor'un sertliğini ve elastikiyetini etkileyerek kalsiyum bulunabilirliğini düzenlemeye yardımcı olur (Amaniyah vd., 2024). LAB, pH'ı etkileyerek dokuya katkıda bulunur, bu da mozzarella gibi sert veya brie gibi yumuşak, farklı kıvamdaki peynirlerin üretimini sağlar.

Olgunlaşma sırasında, LAB enzimleri proteinleri ve yağları parçalar, bu da lezzeti ve dokuyu önemli ölçüde etkiler. Proteolitik enzimler, tada katkıda bulunan amino asitleri ve peptitleri serbest bırakırken, lipolitik enzimler yağları yağ asitlerine parçalar, bu da aroma ve kremamsılık geliştirir. Bu süreçler, LAB'nin peynirin benzersiz duyusal özelliklerinde önemli bir rol oynamasıyla belirgin lezzetler ve aromalar oluşturur (El Soda, 1993; McSweeney, 2004).

LAB ayrıca peynirin nem tutma ve dokusunu etkileyen polisakkaritler üretir. Bu bileşikler kararlı lor ağları oluşturmaya yardımcı olarak peynirin pürüzsüzlüğüne veya sertliğine katkıda bulunur. LAB sert peynirlerde yoğunluğu ve ufalanabilirliği etkilerken, yumuşak peynirlerde kremsi bir dokuya katkıda bulunur. LAB, mozzarella gibi peynirlerde elastikiyet geliştirmeye yardımcı olarak onu gerilebilir hale getirir (Ah ve Tagalpallewar, 2017).

LAKTİK ASİT BAKTERİLERİNİN PEYNİR KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

LAB, peynirin lezzetini, aromasını, mikrobiyolojik güvenliğini ve besin değerini etkileyerek kalitesini tanımlamada önemli bir rol oynar. LAB, metabolik aktiviteleri aracılığıyla peynirin duyusal ve sağlıkla ilgili özelliklerine önemli ölçüde katkıda bulunarak hem tüketicilere çekici gelmesini hem de raf ömrünü garanti eder (Coelho vd., 2022).

Lezzet ve Aroma

Peynirde lezzet ve aromanın gelişimi, büyük ölçüde fermantasyon ve yaşlanma sırasında LAB' ın metabolik aktiviteleri tarafından yönlendirilen çok yönlü bir süreçtir. LAB, sütün basit bileşenlerini farklı peynirlerin karakteristik özelliği olan karmaşık ve çeşitli lezzet profillerine dönüştürmede önemli bir rol oynar. Bu dönüşüm fermantasyon aşamasında

başlar ve LAB' nin nihai lezzete ve aromaya katkıda bulunan bileşikleri üretmeye ve değiştirmeye devam ettiği olgunlaşma süreci boyunca devam eder (Zheng vd., 2021).

Lezzet gelişiminin arkasındaki birincil biyokimyasal mekanizmalardan biri, özellikle kazein olmak üzere süt proteinlerinin parçalanması olan proteolizdir. Kazein, sütteki en bol bulunan proteindir ve LAB tarafından parçalandığında daha küçük peptitler ve amino asitler açığa çıkarır. Bu amino asitler ve peptitler, her bir amino asidin farklı tatlar kattığı lezzet bileşiklerinin öncüleri olarak işlev görür. Örneğin, proteoliz sırasında açığa çıkan glutamat, Parmesan ve Gouda gibi birçok sert peynirde bulunan tuzlu, umami lezzetinden sorumludur. Başka bir amino asit olan tirozin, metil ketonlar da dahil olmak üzere uçucu bileşiklere daha fazla parçalanabilir ve bu da belirli peynirlerin karakteristik aromasına ve lezzet karmaşıklığına katkıda bulunur. Ek olarak, fenilalanin, özellikle uzun süre bekletilmiş peynirlerde lezzet profilini zenginleştiren aromatik bileşiklerin oluşumuna yol açabilir (Ganesan ve Weimer, 2017).

Peptitler ve amino asitler parçalanmaya devam ettikçe, LAB bunları kısa zincirli yağ asitleri, aldehitler ve esterler gibi diğer uçucu bileşiklere metabolize eder. Bu bileşikler peynirin aromasını ve lezzetini önemli ölçüde etkiler (Izco ve Torre, 2000). Örneğin, alkoller ve asitlerin reaksiyonuyla oluşan esterler, meyveli, çiçeksi ve tatlı aromalardan sorumludur. Camembert gibi yumuşak peynirlerde, esterler bu çeşitlerin karakteristiği olan hafif, kremsi ve hafif meyveli kokuyu sağlar. Öte yandan, hekzanal ve nonanal gibi aldehitler aromaya çimenli veya fındıksı notalar katar. Kontrollü miktarlarda, yağların parçalanmasıyla elde edilen bütanal gibi aldehitler, özellikle Cheddar gibi peynirlerde zengin, tereyağlı bir koku sağlar. Bu bileşikler, peynirin genel lezzet profilini tanımlamada önemlidir (Smit vd,. 2005).

Esterler ve aldehitlere ek olarak, bütirik asit ve kaproik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri de lezzetin gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu asitler, yağların LAB tarafından parçalanması olan lipoliz sırasında üretilir. Kısa zincirli yağ asitleri keskin, bazen keskin veya bayat aromalar üretebilse de, Limburger veya Roquefort gibi bazı peynirlerdeki lezzetin karmaşıklığına önemli ölçüde katkıda bulunurlar (Ganesan ve Weimer, 2017). Bu peynirlerdeki belirgin keskin, keskin veya hatta topraksı lezzetler büyük ölçüde bu yağ asitlerinin üretiminden kaynaklanmaktadır. Fermantasyon sırasında LAB tarafından üretilen bir diğer uçucu bileşik sınıfı da kükürt bileşikleridir (Liu vd., 2008). Sistein ve metionin gibi kükürt içeren amino asitlerden oluşan bu bileşikler, güçlü, topraksı ve bazen sarımsaklı veya soğan benzeri aromalar sağlar. Cheddar ve Camembert gibi peynirlerde, bu kükürt bileşikleri, cesur, karakteristik kokularının ayrılmaz bir parçasıdır (Martínez-Cuesta vd., 2013).

Peynir aroması ve aromasının gelişimi yalnızca bu bileşiklerin üretiminden değil, aynı zamanda etkileşimlerinden de etkilenir. Peynir

olgunlaştıkça, bu bileşikler evrimleşmeye devam eder ve bazen birbirlerinin etkilerini güçlendirir veya azaltır (Olson, 1990). Örneğin, fermantasyon sırasında LAB tarafından üretilen laktik asit, peynirdeki tatlılık ve asitlik algısını değiştirebilir ve esterlerin ve aldehitlerin nasıl algılandığını etkileyebilir. Ek olarak, esterleştirme süreci, peynir olgunlaştıkça belirli aroma profillerini yoğunlaştırabilir veya yumuşatabilir, bu nedenle peynirin aroması zamanla gelişmeye devam eder. Bu etkileşimler, peynirin duyusal deneyiminin derinliğine ve karmaşıklığına katkıda bulunabilir.

Mikrobiyolojik Güvenlik

LAB, peynirin üretimi, fermantasyonu ve olgunlaşma süreçleri boyunca mikrobiyolojik güvenliğini sağlamada hayati bir rol oynar. LAB, patojenik ve bozulma yapan mikroorganizmaların büyümesini engelleyerek ve onlarla rekabet ederek peynirin güvenliğine önemli ölçüde katkıda bulunur ve böylece nihai ürünün kalitesini ve güvenliğini korumaya yardımcı olur (Ahansaz vd., 2023). Bu antimikrobiyal aktivite, LAB'nin peynir üretiminde başlatıcı kültür olarak kullanılmasının temel nedenlerinden biridir.

LAB' nin peynirin mikrobiyolojik güvenliğini artırmasının birincil mekanizması, öncelikle laktik asit olmak üzere organik asitlerin üretimidir. LAB laktozu (sütteki birincil şeker) fermente ederken, bunu laktik aside dönüştürür ve bu da peynir lorunun pH'ını düşürür. Bu asitleştirme süreci, özellikle *Escherichia coli, Salmonella, Listeria monocytogenes* ve *Staphylococcus aureus* gibi patojenler olmak üzere birçok zararlı mikroorganizmaya düşman bir ortam yaratır. Bu bakteriler LAB'nin oluşturduğu asidik koşullarda gelişemezler ve böylece peynir tüketimiyle ilişkili besin kaynaklı hastalık riskini azaltırlar. pH'daki düşüş sadece patojenik mikroorganizmaların büyümesini önlemeye yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda peynirin korunmasına da katkıda bulunur (Pepi ve Focardi, 2022).

Laktik asit üretimine ek olarak, LAB hidrojen peroksit, diasetil ve bakteriyosinler gibi zararlı mikroorganizmaların büyümesini daha da engelleyen diğer antimikrobiyal bileşikleri üretir. Hidrojen peroksit, bazı LAB suşlarının doğal bir yan ürünüdür ve çok çeşitli patojenleri öldürebilen veya engelleyebilen bakterisidal özelliklere sahiptir (Ito, 2003). Süt ürünlerinin fermantasyonu sırasında üretilen diasetil de özellikle *Listeria monocytogenes*'e karşı antimikrobiyal özelliklere sahiptir (Ray, 2019). Dahası, LAB'nin belirli zararlı mikroorganizmaları hedef alan ve öldüren antimikrobiyal peptitler olan bakteriyosinler ürettiği bilinmektedir (De Vuyst ve Vandamme, 2012). Bu bakteriyosinler, peynir fermantasyonu ve olgunlaşması sırasında bozulma yapan bakterilerin ve patojenlerin büyümesini önlemede özellikle önemlidir.

Mikrobiyolojik güvenliğin bir diğer önemli yönü, LAB'nin besin ögeleri ve alan için patojenik mikroorganizmalarla rekabet etme yeteneğidir

(Saranjah vd., 2013). Fermantasyon süreci sırasında LAB hızla çoğalır ve sütteki mevcut besin ögelerini tüketir, patojenlerin gelişme olasılığının daha düşük olduğu rekabetçi bir ortam yaratır. LAB ayrıca diğer mikroorganizmaların büyümesini engelleyen maddeler üretir ve zararlı mikropların kolonizasyonunu daha da önler. Peynirde hızla baskın bir popülasyon kurarak LAB, büyümelerini destekleyen ve patojenlerin bir dayanak noktası kazanmasını önleyen bir mikrobiyolojik ekosistem yaratır (Coelho vd., 2014).

LAB ayrıca bozulma yapan organizmaların büyümesini kontrol ederek peynirin raf ömrünü uzatmada da rol oynar. Bozulma yapan bakteriler peynirin dokusunda, lezzetinde ve görünümünde istenmeyen değişikliklere yol açarak pazarlanabilirliğini ve genel kalitesini azaltabilir. LAB tarafından asitleştirme ve antimikrobiyal bileşiklerin üretimi, bozulma yapan mikroorganizmaların çoğalmasını önlemeye yardımcı olur, böylece peynirin raf ömrünü uzatır ve depolama boyunca kalitesini korur (Shi ve Maktabdar, 2022). Ayrıca, peynir üretiminde kullanılan belirli LAB suşları, sıcaklık dalgalanmaları ve substrat yoksunluğu gibi çeşitli çevresel streslere dayanma kabiliyetleriyle bilinir (Derunets vd., 2024). Bu dayanıklılık, LAB'nin zorlu koşullarda bile tüm peynir üretimi ve olgunlaşma süreci boyunca antimikrobiyal etkilerini göstermeye devam etmesini sağlar. LAB suşlarının sağlamlığı, aynı mikrobiyal popülasyonun büyük ölçekli üretim süreçleri boyunca korunabilmesi nedeniyle peynirin kıvamına ve güvenliğine de katkıda bulunur.

Besin Değeri ve Sağlık Üzerine Etkileri

LAB sadece peynirin lezzet ve doku gibi duyusal özelliklerine katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda ürünün besin değeri ve sağlık yararları üzerinde de önemli etkilere sahiptir. Peynirin fermantasyon ve yaşlanma süreçleri sırasında LAB'nin metabolik aktiviteleri, besin profilini artırabilen ve tüketiciler için potansiyel sağlık yararları sağlayabilen biyoaktif bileşiklerin üretilmesine yol açar. Bu yararlar, probiyotik etkilerden besinlerin sindirilebilirliğinde ve biyoyararlanımında iyileştirmelere kadar uzanır (Anumudu vd., 2024).

LAB'nin Probiyotik Etkileri

LAB'nin peynirdeki en iyi bilinen sağlık yararlarından biri, probiyotik olarak rolleridir. Probiyotikler, yeterli miktarda tüketildiğinde, özellikle dengeli bir bağırsak mikrobiyotasını destekleyerek, konakçıya sağlık yararları sağlayan canlı mikroorganizmalardır. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Lactococcus* türleri de dahil olmak üzere birçok LAB suşu, probiyotik özellikleriyle tanınır. Bu bakteriler midenin asidik koşullarında hayatta kalabilir ve faydalı etkiler gösterdikleri bağırsaklara ulaşabilir. Peynirdeki probiyotik LAB, bağırsak mikrobiyotasındaki yararlı bakterilerin büyümesini teşvik ederken patojenik mikropların büyümesini

engelleyerek bağırsak sağlığını iyileştirebilir. Ayrıca bağırsak hareketliliğini düzenlemeye ve bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara verdiği yanıtı iyileştirmeye yardımcı olabilirler (Masood vd., 2011). Bazı LAB suşları ayrıca bağırsakta zararlı patojenlerin kolonizasyonunu önleyebilen bakteriyosinler gibi antimikrobiyal maddeler de üretir. Ek olarak, LAB liflerin ve diğer sindirilemeyen karbonhidratların fermantasyonuna katkıda bulunarak, bağırsak hücreleri için bir enerji kaynağı görevi gören ve iltihap önleyici özelliklere sahip bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri üretir (Jena ve Choudhury, 2021; Tullio, 2024).

Besinlerin Sindirilebilirliği ve Biyoyararlanımı

LAB ayrıca peynirdeki belirli besin ögelerinin sindirilebilirliğini ve biyoyararlanımını iyileştirmede önemli bir rol oynar. Fermantasyon sırasında LAB, laktoz, proteinler ve yağlar gibi sütteki karmaşık bileşikleri parçalayarak bunları vücutta daha kolay sindirilebilir ve emilim için erişilebilir hale getirir (Sharma vd., 2023). Örneğin, LAB laktozu laktik aside metabolize ederek peynirdeki laktoz içeriğini azaltır ve laktoz intoleransı olan kişiler için daha uygun hale getirir (Facioni vd., 2020). Bu, özellikle laktoz intoleransı olan kişiler için önemlidir, çünkü süt ürünleri tüketirken sindirim problemi yaşayabilirler. Fermantasyon süreci bu nedenle peyniri bu grup için daha tolere edilebilir ve faydalı bir besin seçeneği haline getirir.

LAB tarafından süt proteinlerinin parçalanması olan proteoliz, yalnızca peynirin lezzetine ve dokusuna katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda amino asitlerin ve peptitlerin biyoyararlanımını da artırır (Kieliszek vd., 2021). Bu işlem, kas onarımı, bağışıklık fonksiyonu ve genel sağlık için önemli olan glutamin, valin ve lösin gibi temel amino asitleri serbest bırakarak peynirin besin değerini artırır (Williams vd., 2001). Ek olarak, bazı LAB suşları antihipertansif, antimikrobiyal ve antioksidan özelliklere sahip biyoaktif peptitler üreterek peynirin besin değerini daha da artırır (Abedin vd., 2023).

LAB ayrıca, özellikle trigliseritleri serbest yağ asitlerine parçalayarak peynirin yağ içeriğini etkiler. Bu işlem, vücut yağını azaltma, insülin duyarlılığını iyileştirme ve anti-inflamatuar özellikler gösterme gibi çeşitli sağlık yararlarıyla ilişkilendirilen bir yağ asidi türü olan konjuge linoleik asit (CLA) dahil olmak üzere belirli yağların biyoyararlanımını artırabilir (Ayed vd., 2024; Viladomiu, 2016). Peynirdeki CLA konsantrasyonu, peynir türü, kullanılan LAB suşu ve sütü üreten hayvanların diyeti gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir.

LAB Zenginleştirilmiş Peynirin Potansiyel Sağlık Faydaları

LAB zenginleştirilmiş peynir tüketimi, yukarıda açıklanan genel probiyotik etkilerinin ötesinde bir dizi potansiyel sağlık faydası sunar. Probiyotik peynirin düzenli tüketimi, diyare ve irritabl bağırsak sendromu

(IBS) ve inflamatuar bağırsak hastalıkları (IBH) gibi gastrointestinal bozuklukların önlenmesine katkıda bulunabilir (da Cruz vd., 2009; Sánchez vd., 2017). Çalışmalar, belirli LAB suşlarının bağırsak florasının dengesini yeniden sağlamaya yardımcı olabileceğini, sağlıklı sindirimi teşvik edebileceğini ve bağırsaktaki iltihabı azaltabileceğini göstermiştir (Gill, 2023; Pessione, 2012).

Sindirim sistemi sağlığına ek olarak, peynirdeki LAB'nin kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bazı LAB suşlarının, kan basıncının önemli bir düzenleyicisi olan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe eden biyoaktif peptitler üreterek kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (Zeng vd., 2013). Dahası, LAB zenginleştirilmiş peynir tüketimi kolesterol seviyelerini düşürmeye yardımcı olarak genel kalp sağlığını iyileştirebilir (Albano vd., 2018). LAB tarafından SCFA'ların üretimi, sistemik iltihabı azaltarak ve lipit metabolizmasını iyileştirerek kalp sağlığına da katkıda bulunur. LAB'nin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi sağlık açısından bir diğer fayda alanıdır. Probiyotik LAB'nin hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık tepkilerini artırdığı gösterilmiştir (Saha ve Saroj, 2022). Makrofajlar ve T-lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinin üretimini uyarabilirler ve bu hücreler vücudu enfeksiyonlara karşı savunmada önemli bir rol oynar. LAB ayrıca bağışıklık dengesini korumak için gerekli olan bağırsakla ilişkili lenfoid dokuyu (GALT) da düzenler (Pessione, 2012).

Ayrıca, ortaya çıkan araştırmalar LAB'nin obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi metabolik bozuklukların yönetiminde bir rolü olabileceğini öne sürmektedir (Fernandez et al. 2017; Gibson et al. 2009; Mazidi et al. 2019; Sonestedt et al. 2011). Bazı çalışmalar LAB'nin bağırsak-beyin eksenini, bağırsak ve beyin arasındaki iletişim yolunu etkileyebileceğini ve bunun da gelişmiş metabolik düzenlemeye yol açabileceğini göstermektedir (Ağagündüz vd., 2021). Ek olarak, belirli LAB suşlarının insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve potansiyel olarak tip 2 diyabetin önlenmesine veya yönetilmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir (Fernandez ve Marette, 2018).

Peynirdeki Kalsiyum ve Diğer Besinler

Peynir, kemik sağlığı, kas fonksiyonu ve genel metabolik süreçler için hayati önem taşıyan kalsiyum, fosfor ve magnezyum gibi temel besin ögeleri açısından doğal olarak zengindir (Karagözlü ve Bayarer, 2004). LAB, bu minerallerin biyoyararlanımını artırarak vücut için daha erişilebilir hale getirebilir (Gan vd., 2023). Peynir üretimi sırasında asitleştirme süreci, kalsiyum ve fosforun çözünmesine yardımcı olarak bağırsaklardaki emilimini artırabilir. Dahası, peynir sağlıklı görme, bağışıklık fonksiyonu ve kemik yoğunluğunu korumak için önemli olan A ve D vitamini gibi yağda çözünen vitaminlerin önemli seviyelerini içerir (Król vd., 2020).

LAB tarafından yönlendirilen fermantasyon süreci, enerji metabolizması, kırmızı kan hücresi üretimi ve sinir fonksiyonu için gerekli olan B vitaminlerinin, özellikle B_2 (riboflavin), B_6 ve B_{12}'nin üretimine de katkıda bulunabilir (LeBlanc vd., 2015). Bu, peyniri yalnızca temel vitamin ve minerallerin zengin bir kaynağı değil, aynı zamanda genel sağlık için yararlı çok çeşitli besin ögelerini sağlayan işlevsel bir besin yapar.

SONUÇ

LAB, peynir yapımında çok önemlidir ve pıhtılaşmadan yapıya, lezzete, aromaya ve dokuya kadar her şeyi etkiler. Enzimatik aktiviteleri ve polisakkarit üretimleri, farklı peynir türlerinin belirgin özelliklerini şekillendirir ve onları yüksek kaliteli peynirlerin üretiminde vazgeçilmez kılar. Laktik asit bakterileri, fermantasyon ve olgunlaşma sırasında enzimatik aktiviteleri yoluyla peynirin lezzetini ve aromasını şekillendirmede çok önemlidir. Proteinleri, yağları ve karbonhidratları daha küçük moleküllere parçalayarak, LAB çok çeşitli lezzet ve aroma bileşiklerinin oluşumuna katkıda bulunur. Amino asitler, esterler, aldehitler, kısa zincirli yağ asitleri ve kükürt bileşiklerinin birleşimi ve bunların etkileşimleri, her peynir türüne benzersiz duyusal profilini verir. Bu süreç, yalnızca LAB'nin metabolik aktivitesini değil, aynı zamanda kullanılan belirli suşları ve peynirin olgunlaştırıldığı koşulları da içeren hassas bir denge olup, nihayetinde her peyniri farklı kılan nihai lezzet ve aroma özelliklerini belirler. Peynirin mikrobiyolojik güvenliği, laktik asit bakterilerinin aktivitesinden büyük ölçüde etkilenir. Laktik asit, hidrojen peroksit, diasetil, bakteriyosinler ve diğer antimikrobiyal bileşiklerin üretimi yoluyla LAB, zararlı mikroorganizmaların büyümesini engeller ve peynirin tüketim için güvenli kalmasını sağlar. Dahası, LAB'nin besin ögeleri ve alan için patojenlerle rekabet etme yeteneği ve bozulma yapan organizmaları kontrol etmedeki katkısı, peynirin kalitesini ve raf ömrünü korumaya yardımcı olur. Bu nedenle, LAB yalnızca peynirin karakteristik lezzetinin ve dokusunun gelişimi için değil, aynı zamanda mikrobiyolojik güvenliğini korumak için de vazgeçilmezdir. Laktik asit bakterileri, peynirin besin değerini ve sağlık yararlarını önemli ölçüde artırır. Probiyotikler olarak LAB, bağırsak sağlığına ve bağışıklık sistemi desteğine katkıda bulunurken aynı zamanda peynirdeki besin ögelerinin sindirilebilirliğini ve biyoyararlanımını da iyileştirir. Fermantasyon süreci boyunca LAB, peyniri laktoz intoleransı olan kişiler için daha tolere edilebilir bir besin haline getirmeye yardımcı olur ve ayrıca kalsiyum gibi minerallerin, yağ asitlerinin ve temel aminoaitlerin biyoyararlanımını artırır. LAB ile zenginleştirilmiş peynirin potansiyel sağlık yararları arasında sindirim sistemi sağlığı, kardiyovasküler sağlık, bağışıklık fonksiyonu ve metabolik düzenlemede iyileştirmeler yer alır. LAB, peynirin besin ögesi içeriğini artırarak, ürünün

duyusal özelliklerine katkıda bulunmanın yanı sıra, peyniri dengeli bir diyete değerli bir katkı haline getiren bir dizi sağlık faydası da sunar.

REFERANSLAR

Abedin, M. M., Chourasia, R., Phukon, L. C., Sarkar, P., Ray, R. C., Singh, S. P., ve Rai, A. K. (2024). Lactic acid bacteria in the functional food industry: Biotechnological properties and potential applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *64*(29), 10730-10748.

Ağagündüz, D., Yılmaz, B., Şahin, T. Ö., Güneşliol, B. E., Ayten, Ş., Russo, P., ... ve Özogul, F. (2021). Dairy lactic acid bacteria and their potential function in dietetics: The food–gut-health axis. *Foods*, *10*(12), 3099.

Ah, J., ve Tagalpallewar, G. P. (2017). Functional properties of Mozzarella cheese for its end use application. *Journal of Food Science and Technology*, *54*, 3766-3778.

Ahansaz, N., Tarrah, A., Pakroo, S., Corich, V., ve Giacomini, A. (2023). Lactic acid bacteria in dairy foods: Prime sources of antimicrobial compounds. *Fermentation*, *9*(11), 964.

Albano, C., Morandi, S., Silvetti, T., Casiraghi, M. C., Manini, F., ve Brasca, M. (2018). Lactic acid bacteria with cholesterol-lowering properties for dairy applications: In vitro and in situ activity. *Journal of Dairy Science*, *101*(12), 10807-10818.

Amaniyah, M., Devitasari, A., Bangun, J. P. B., Priyadi, D. A., ve Prayitno, S. S. (2024). Evaluation of the quality of commercial starter derivatives for use in yoghurt beverage products. In *BIO Web of Conferences* (Vol. 143, p. 03001). EDP Sciences.

Anumudu, C. K., Miri, T., ve Onyeaka, H. (2024). Multifunctional Applications of Lactic Acid Bacteria: Enhancing Safety, Quality, and Nutritional Value in Foods and Fermented Beverages. *Foods*, *13*(23), 3714.

Ayed, L., M'hir, S., Nuzzolese, D., Di Cagno, R., ve Filannino, P. (2024). Harnessing the Health and Techno-Functional Potential of Lactic Acid Bacteria: A Comprehensive Review. *Foods*, *13*(10), 1538.

Ayivi, R. D., Gyawali, R., Krastanov, A., Aljaloud, S. O., Worku, M., Tahergorabi, R., ... ve Ibrahim, S. A. (2020). Lactic acid bacteria: Food safety and human health applications. *Dairy*, *1*(3), 202-232.

Coelho, M. C., Malcata, F. X., ve Silva, C. C. (2022). Lactic acid bacteria in raw-milk cheeses: From starter cultures to probiotic functions. *Foods*, *11*(15), 2276.

Coelho, M. C., Silva, C. C. G., Ribeiro, S. C., Dapkevicius, M. L. N. E., ve Rosa, H. J. D. (2014). Control of Listeria monocytogenes in fresh cheese using protective lactic acid bacteria. *International Journal of Food Microbiology*, *191*, 53-59.

da Cruz, A. G., Buriti, F. C. A., de Souza, C. H. B., Faria, J. A. F., ve Saad, S. M. I. (2009). Probiotic cheese: health benefits, technological and stability aspects. *Trends in Food Science & Technology*, *20*(8), 344-354.

De Vuyst, L., ve Vandamme, E. J. (2012). *Bacteriocins of lactic acid bacteria: microbiology, genetics and applications*. Springer.

Derunets, A. S., Selimzyanova, A. I., Rykov, S. V., Kuznetsov, A. E., ve Berezina, O. V. (2024). Strategies to enhance stress tolerance in lactic acid bacteria across diverse stress conditions. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, *40*(4), 126.

Doo, H., Kwak, J., Keum, G. B., Ryu, S., Choi, Y., Kang, J., ... ve Lee, J. H. (2024). Lactic acid bacteria in Asian fermented foods and their beneficial roles in human health. *Food Science and Biotechnology*, 1-13.

El Soda, M. A. (1993). The role of lactic acid bacteria in accelerated cheese ripening. *FEMS Microbiology Reviews*, *12*(1-3), 239-251.

Facioni, M. S., Raspini, B., Pivari, F., Dogliotti, E., ve Cena, H. (2020). Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labelling. *Journal of Translational Medicine*, *18*, 1-9.

Fernandez, M. A., ve Marette, A. (2018). Novel perspectives on fermented milks and cardiometabolic health with a focus on type 2 diabetes. *Nutrition Reviews*, *76*(Supplement_1), 16-28.

Fernandez, M. A., Panahi, S., Daniel, N., Tremblay, A., ve Marette, A. (2017). Yogurt and cardiometabolic diseases: a critical review of potential mechanisms. *Advances in Nutrition*, *8*(6), 812-829.

Gan, J., Kong, X., Wang, K., Chen, Y., Du, M., Xu, B., ... ve Yu, T. (2023). Effect of fermentation using different lactic acid bacteria strains on the nutrient components and mineral bioavailability of soybean yogurt alternative. *Frontiers in Nutrition*, *10*, 1198456.

Ganesan, B., ve Weimer, B. C. (2017). Amino acid catabolism and its relationship to cheese flavor outcomes. In *Cheese* (pp. 483-516). Academic Press.

George, F., Daniel, C., Thomas, M., Singer, E., Guilbaud, A., Tessier, F. J., ... ve Foligné, B. (2018). Occurrence and dynamism of lactic acid bacteria in distinct ecological niches: a multifaceted functional health perspective. *Frontiers in Microbiology*, *9*, 2899.

Gibson, R. A., Makrides, M., Smithers, L. G., Voevodin, M., ve Sinclair, A. J. (2009). The effect of dairy foods on CHD: a systematic review of prospective cohort studies. *British Journal of Nutrition*, *102*(9), 1267-1275.

Gill, P. K. (2023). Lactic acid bacteria as probiotics: Current status and future prospects. *Asian J Microbiol Biotechnol Environ Sci*, 120-139.

Ito, A., Sato, Y., Kudo, S., Sato, S., Nakajima, H., ve Toba, T. (2003). The screening of hydrogen peroxide-producing lactic acid bacteria and their application to inactivating psychrotrophic food-borne pathogens. *Current Microbiology*, *47*, 0231-0236.

Izco, J., ve Torre, P. (2000). Characterisation of volatile flavour compounds in Roncal cheese extracted by the 'purge and trap' method and analysed by GC–MS. *Food Chemistry*, *70*(3), 409–417. https://doi.org/10.1016/S0308-8146(00)00100-X

Jena, R., ve Choudhury, P. K. (2023). Bifidobacteria in fermented dairy foods: a health beneficial outlook. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 1-22.

Karagözlü, C., ve Bayarer, M. (2004). Peyniraltı suyu proteinlerinin fonksiyonel özellikleri ve sağlık üzerine etkileri. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, *41*(2), 197-207.

Kieliszek, M., Pobiega, K., Piwowarek, K., ve Kot, A. M. (2021). Characteristics of the proteolytic enzymes produced by lactic acid bacteria. *Molecules*, *26*(7), 1858.

Król, J., Wawryniuk, A., Brodziak, A., Barłowska, J., ve Kuczyńska, B. (2020). The effect of selected factors on the content of fat-soluble vitamins and macro-elements in raw milk from Holstein-Friesian and Simmental cows and acid curd cheese (Tvarog). *Animals*, *10*(10), 1800.

LeBlanc, J.G.; Laiño, J.E.; del Valle, M.J.; de Giori, G.S.; Sesma, F.; Taranto, M.P. B-group vitamins production by probiotic lactic acid bacteria. In Biotechnology of Lactic acid Bacteria: Novel Applications; Wiley Online Library: Hoboken, NJ, USA, 2015; pp. 279–296

Liu, M., Nauta, A., Francke, C., ve Siezen, R. J. (2008). Comparative genomics of enzymes in flavor-forming pathways from amino acids in lactic acid bacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, *74*(15), 4590-4600.

Martínez, B., Rodríguez, A., Kulakauskas, S., ve Chapot-Chartier, M. P. (2020). Cell wall homeostasis in lactic acid bacteria: threats and defences. *FEMS Microbiology Reviews*, *44*(5), 538-564.

Martínez-Cuesta, M. D. C., Peláez, C., ve Requena, T. (2013). Methionine metabolism: major pathways and enzymes involved and strategies for control and diversification of volatile sulfur compounds in cheese. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *53*(4), 366-385.

Martínez-Miranda, J. G., Chairez, I., ve Durán-Páramo, E. (2022). Mannitol production by heterofermentative lactic acid bacteria: a review. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, *194*(6), 2762-2795.

Masood, M. I., Qadir, M. I., Shirazi, J. H., ve Khan, I. U. (2011). Beneficial effects of lactic acid bacteria on human beings. *Critical Reviews in Microbiology*, *37*(1), 91-98.

Mazidi, M., Mikhailidis, D. P., Sattar, N., Howard, G., Graham, I., Banach, M., ve Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration. (2019). Consumption of dairy product and its association with total and cause specific mortality–A population-based cohort study and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, *38*(6), 2833-2845.

McSweeney, P. L. (2004). Biochemistry of cheese ripening. *International Journal of Dairy Technology*, *57*(2-3), 127-144.

Narvhus, J. A., ve Axelsson, L. (2003). Lactic acid bacteria. In B. Caballero (Ed.), *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition)* (Second Edition, pp. 3465–3472). doi:10.1016/B0-12-227055-X/00673-8

Ngasotter, S., Waikhom, D., Mukherjee, S., Devi, M. S., ve Singh, A. S. (2020). Diversity of lactic acid bacteria (LAB) in fermented fish products: a review. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, *9*(5), 2238-2249.

Olson, N. F. (1990). The impact of lactic acid bacteria on cheese flavor. *FEMS Microbiology Reviews*, *7*(1-2), 131-147.

Pepi, M., ve Focardi, S. (2022). The Microbiology of Cheese and Dairy Products is a Critical Step in Ensuring Health, Quality and Typicity. *Corpus Journal of Dairy and Veterinary Science*, *3*(9), 1043.

Pessione, E. (2012). Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *2*, 86.

Ray, B. (2019). Diacetyl of lactic acid bacteria as a food biopreservative. In *Food Biopreservatives of Microbial Origin* (pp. 137-153). CRC Press.

Saha, U. B., ve Saroj, S. D. (2022). Lactic acid bacteria: prominent player in the fight against human pathogens. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, *20*(11), 1435-1453.

Sánchez, B., Delgado, S., Blanco-Míguez, A., Lourenço, A., Gueimonde, M., ve Margolles, A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, *61*(1), 1600240.

Saranraj, P., Naidu, M. A., ve Sivasakthivelan, P. (2013). Lactic acid bacteria and its antimicrobial properties: a review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archive*, *4*(6), 1124-1133.

Shah, N. P., ve Dave, R. (2002). Antimicrobial substances including bacteriocins produced by lactic acid bacteria. *Bioscience and Microflora*, *21*(4), 217-223.

Sharma, H., Ozogul, F., Bartkiene, E., ve Rocha, J. M. (2023). Impact of lactic acid bacteria and their metabolites on the techno-functional properties and health benefits of fermented dairy products. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *63*(21), 4819-4841.

Shi, C., ve Maktabdar, M. (2022). Lactic acid bacteria as biopreservation against spoilage molds in dairy products–A review. *Frontiers in Microbiology*, *12*, 819684.

Smit, G., Smit, B. A., ve Engels, W. J. (2005). Flavour formation by lactic acid bacteria and biochemical flavour profiling of cheese products. *FEMS Microbiology Reviews*, *29*(3), 591-610.

Sonestedt, E., Wirfält, E., Wallström, P., Gullberg, B., Orho-Melander, M., ve Hedblad, B. (2011). Dairy products and its association with incidence of cardiovascular disease: the Malmö diet and cancer cohort. *European Journal of Epidemiology*, *26*, 609-618.

Teuber, M. (1993). Lactic acid bacteria. *Biotechnology: Biological Fundamentals*, *1*, 325-366.

Tullio, V. (2024). Probiotic yeasts: a developing reality?. *Journal of Fungi*, *10*(7), 489.

Vedamuthu, E. R. (2013). Starter cultures for yogurt and fermented milks. In *Manufacturing Yogurt and Fermented Milks* (pp. 115–148). doi:10.1002/9781118481301.ch6

Viladomiu, M., Hontecillas, R., ve Bassaganya-Riera, J. (2016). Modulation of inflammation and immunity by dietary conjugated linoleic acid. *European Journal of Pharmacology*, *785*, 87-95.

Wang, C., Cui, Y., ve Qu, X. (2018). Mechanisms and improvement of acid resistance in lactic acid bacteria. *Archives of Microbiology*, *200*, 195-201.

Widyastuti, Y., ve Febrisiantosa, A. (2014). The role of lactic acid bacteria in milk fermentation. *Food and Nutrition Sciences*, *5*(4), Article ID:42817.

Zeng, Y., Wang, N., ve Qian, W. (2013). Production of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides from peanut meal fermented with lactic acid bacteria and facilitated with protease. *Advance Journal of Food Science and Technology*, *5*(9), 1198-1203.

Zheng, X., Shi, X., ve Wang, B. (2021). A review on the general cheese processing technology, flavor biochemical pathways and the influence of yeasts in cheese. *Frontiers in Microbiology*, *12*, 703284.

Zhu, Y. Y., Thakur, K., Feng, J. Y., Cai, J. S., Zhang, J. G., Hu, F., ve Wei, Z. J. (2020). B-vitamin enriched fermented soymilk: A novel strategy for soy-

based functional foods development. *Trends in Food Science & Technology*, *105*, 43-55.

Zielińska, D., ve Kołożyn-Krajewska, D. (2018). Food-origin lactic acid bacteria may exhibit probiotic properties. *BioMed Research International*, *2018*(1), 5063185.

Kök Hücreye Dayalı Periodontal Terapi

Dicle ALTINDAL[1]
Metin ÇALIŞIR[2]

1- Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı. diclealtindal@yyu.edu.tr
ORCID No: 0000-0001-6127-373X
2- Prof. Dr., Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı. metincalisir@adiyaman.edu.tr
ORCID No: 0000-0001-6607-6532

ÖZET

Periodontitis, alveolar kemik kaybı ve derin periodontal cep varlığı ilişkili, diş çevre dokularının geri döndürülemez yıkımı ile karakterize, yaygın ve kronik bir inflamatuar hastalıktır. Bu hastalığın devam etmesiyle dişlerde kayıplar gözlenebilmektedir. Son yıllarda periodontitis ve yol açtığı periodontal defektler için kök hücreye dayalı tedaviler klinik olarak kademeli bir şekilde uygulanmaya başlanmıştır. Kök hücre bazlı tedavinin periodontal rejenerasyonda olumlu bir rol oynayıp oynamadığı hala belirsizliğini korumakla birlikte yapılan araştırmalar, kök hücre tedavilerinin önemli ölçüde fayda sağladığını göstermektedir. Böylece kök hücrelerin klinik kullanımına dair beklentiler her geçen gün artmaktadır. Bununla birlikte, bu yönteme dair belirsizlik ve endişelerin olduğu göz ardı edilmemelidir. Sonuç olarak bu kitap bölümünde, geleneksel periodontal tedaviye alternatif bir yöntem olmaya aday kök hücre bazlı yaklaşımların periodontal rejenerasyondaki yerini anlamak ve bu konuda yapılan güncel çalışma sonuçlarını sunmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kök Hücre, Periodonsiyum, Periodontal Ligament, Periodontal Tedavi, Periodontitis

GİRİŞ

Dişin periodontal doku desteğinin ilerleyici yıkımı ile karakterize olan periodontitis, klinik ataçman kaybı, alveolar kemik kaybı, birleşim epitelinin apikale doğru ilerlemesi ve diş eti kanaması ile ortaya çıkan kronik inflamatuar bir hastalıktır.[1] Bu kronik inflamasyon tedavi edilmediğinde dişler kaybedilebilir. Periodontitis nedeniyle meydana gelebilen diş kaybı, çiğneme fonksiyonundaki yetersizlik, estetik olumsuzluklar, sosyal eşitsizlik kaynağı olabilmekte ve sonuç olarak kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilmektedir. İnsanlarda bu hastalığın şiddetli formunun, 1990-2010 yılları arasında yani 20 senedeki yaşa göre standardize edilen prevalansının %11.2 olduğu bildirilmiştir.[2] Böylece periodontitisin şiddetli formu, dünyadaki en yaygın altıncı durum haline gelmiştir.[2] Bir süre sonra Nascimento ve ark.[3] 2021'de şiddetli periodontitisten etkilenen insan sayısının bir milyardan fazla olduğunu ve küresel yaşa göre standardize edilmiş yaygınlığın %12.50'e yükseldiğini bildirmiştir. Aynı yazarlar, 2050 yılına geldiğimizde 1.5 milyardan fazla kişinin periodontitisin şiddetli formunu geçirmesini beklediklerini ve 660 milyondan fazla kişinin ise dişsiz kalabileceğini bildirmiştir.

Bir halk sorunu olmaya aday böyle bir durumun rutin tedavileri arasında başlangıç periodontal tedavi, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) yer alır. Periodontitise yönelik bu tedavilerin hedefi, kaybedilen sement, periodontal ligament ve alveol kemiği yeniden oluşturarak periodontal rejenerasyonun gerçekleşmesini sağlamaktır. Periodontal rejenerasyonun sağlanması için sürekli olarak mevcut tedavi

stratejilerindeki yetersiz noktalar araştırılmış ve çeşitli yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu kapsamda periodontal dokuların rejenerasyonunun sağlaması için kök hücre transplantasyonu ilgi çekici bir konu haline gelmiştir.[4]

Kök Hücre

Hem diş hem de periodontal rejenerasyonda kullanılan mezenşimal kök hücreler, dental ve dental olmayan multipotansiyel stromal hücrelerdir.[5] İlk olarak kemik iliğinde bulunan mezenşimal kök hücreler, çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilirler.[5] Bu hücreler arasında osteoblastlar, kondrositler, miyositler ve adipositler sayılabilir. Özellikle kemik iliği mezenşimal kök hücreleri, periodontal ligament (PDL) kök hücreleri, dental pulpa kök hücreleri gibi farklı hücre türleri bu bağlamda kullanılan anahtar kök hücrelerdir.[5,6]

Dental pulpa kök hücreleri, diş pulpa dokusunda bulunmaktadır ve yetişkin insan diş pulpasından izole edilen ilk kök hücrelerdir.[7] Odontoblast benzeri hücrelere ve osteoblastlara farklılaşan dental pulpa kök hücrelerin en iyi kaynağı üçüncü molar dişlerdir. Özellikle bu hücreler, hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat (HA/TCP) ile birleştirilerek bağışıklığı baskılanmış 10 haftalık farelere nakledilmiş ve bu hücrelerin dentin benzeri yapılar ürettikleri rapor edilmiştir.[7] Sonuç olarak aynı araştırmacılar, ex vivo olarak genişletilmiş dental pulpa kök hücrelerin, uygun taşıyıcılarla gelecekte diş implantının üretimini gerçekleştirme olasılığına zemin hazırlayabileceğini vurgulamışlardır. d'Aquino ve ark.,[8] ise gömülü üçüncü molar diş sebebi ile ikinci molar dişlerin distalindeki kemik dokusu onarımı için dental pulpa kök hücreleri ve bir kollajen sünger yapı iskelesi kullanmıştır. Bu biyokompleks yapının üç aylık takibi sonucunda ilgili defekt bölgesinde periodontal dokunun onarımı elde edilmiştir. Bu başarılı klinik çalışmada dental pulpa kök hücrelerinden oluşturulan bu biyokompleks yapının, doku onarımı veya rejenerasyonunda baş vurulabilecek bir seçenek olduğu vurgulanmıştır.[9] Sonuç olarak pulpa ve periodontal dokunun rejenerasyonunda bu kök hücrelerin bir kaynak olduğu belirtilmiştir.[9]

Eksfoliye edilmiş insan süt dişlerinin pulpasından izole edilen kök hücreler (SHED) de mezenşimal kök hücrelere farklılaşır. Bunlar hem odontoblastlardan kemik ve dentin üretmiş hem de adipositler ve nöral hücreler gibi diğer kök hücrelere in vitro olarak farklılaşmıştır.[10] Miura ve ark.[10] SHED'in multipotent kök hücreler içerdiğini araştırmış ve proliferatif, klonojenik özellikli farklı bir hücre popülasyonu olduğunu belirlemiştir. Sonuç olarak SHED'in, mineralize dokular oluşturmaya ek olarak, dentin üretebildiği ve fare beyninde hayatta kalabildiği bulunmuştur.[10] Bu hücrelerin klinik uygulama için yeterli hücre kaynağını sağlayabilecek kapasitesitede olduğu bildirilmiştir. Hatta eksfoliye dişlerin, kök hücre tedavileri için değerli bir kaynak olma yolunda olduğu bildirilmiştir.

Bir diğer progenitör hücre toplulukları içeren doku, dental foliküldür. Dental folikül, ekto-mezenşim kökenli, gevşek bir bağ dokusu kapsülü olup diş tomurcuklarını saran fibröz bir dokudur.[9] Bu dokudan köken alan hücreler, en çok üçüncü molar diş kesesinden elde edilir. Dental folikül hücreleri PDL hücrelerine, osteoblastlara ve sementoblastlara farklılaşabilme özelliğine sahiptir. Handa ve ark.[11] sığır dental folikül hücrelerini şiddetli kombine immün yetmezliğe sahip farelere nakletmiş ve bunları 4 hafta sonra analiz etmişlerdir. Bu nakledildikten sonra

diş folikül hücreleri, kollajen salgılayan ve PDL fibroblastlarına farklılaşmıştır. Nakledilen sığır dental folikül hücreleri, anti-sementum bağlanma proteini monoklonal antikoru için pozitif boyanan ve osteokalsin, osteopontin, tip I kollajen ve kemik sialoprotein için mRNA ifade eden fibröz doku ve sement benzeri matris oluşturmuştur.[11]

Apikal papilla, yalnızca kök gelişimi tamamlanmayan yani gelişen dişlerin apeksinde bulunur.[5,9] Bunlar diş gelişimi sonunda pulpa dokusuna dönüşmektedir. Diş apikal papillasından elde edilen kök hücreler yüksek poliferasyon özelliğine sahiptir ve dental rejenerasyonda kullanıma uygundur.[9] Diş apikal papillasından elde edilen kök hücrelerin in vivo dentin oluşturabildiği bildirilmiştir.[12] Hatta bu hücrelerin pulpadan elde edilen kök hücrelerine benzer olduğu bildirilmekle birlikte aynı zamanda hücre açısından farklı bir kaynak olduğu da raporlanmıştır. Gelişmekte olan köklerin apikal ucundan üretilen kök hücreleri, embriyonik özellikler taşımakta ve in vivo olarak tipik bir sement/PDL benzeri bir yapı oluşturmaktadır.[9]

PDL, diş ile alveolar kemik arasında bulunan fibröz ve özel bir bağ dokusudur. PDL'nin de aralarında bulunduğu insan diş dokularından doğum sonrası elde edilen kök hücreleri, mezenkimal kök hücre belirteçleri olan CD29 ve CD44'ü eksprese eder.[13] Bu bağlamda PDL, periodontal terapide uygulanan rejenerasyonun başarısı için önemli bir yere sahiptir.[14] Çünkü periodontal rejenerasyon, öncül hücrelerin tedavi edilecek lezyon bölgesinde PDL, sement ve kemik oluşturan hücrelere farklılaşmasına ve proliferasyonuna dayanır.[15] PDL'in tendonla benzer bazı ortak özelliğinden dolayı PDL kök hücrelerinde tendon-spesifik bir transkripsiyon faktörü olan skleraksin seviyelerini araştırılmıştır.[15] PDL kök hücrelerindeki skleraksi transkriptleri, kemik iliği stromal kök hücrelerine göre daha yüksek seviyelerdedir. Ayrıca PDL kök hücreleri, kemik iliğinden türetilen mezenkimal kök hücrelerden farklı ve benzersiz bir doğum sonrası kök hücre popülasyonunu temsil etmektedir.[15] Seo ve ark.[16] insan PDL'sinin in vivo olarak sement/PDL benzeri doku oluşturma potansiyeline sahip çeşitli kök hücreler içerdiğini ispat etmiştir. Bu çalışma, kök hücreye dayalı rejeneratif periodontal tedavide PDL'den gelen kök hücrelerin potansiyelini araştıran çalışmaların önemli viraj noktasını temsil etmektedir. Araştırmacılar, PDL dokusunu 25 insan üçüncü molar dişinden elde edip bağışıklığı baskılanmış farelere ve sıçanlara nakletmişlerdir. Sonuç olarak, bu dokunun STRO-1 ve CD146/MUC18 gibi mezenkimal kök hücre yüzey belirteçlerini ifade eden bir grup hücre içerdiği bulunmuştur.[16] Bu çalışma, periodontal hastalıklarda meydana gelen doku hasarının rekonstrüksiyonunda umut vaat etmektedir.

Periodontal Doku Rejenerasyonunda PDL Kök Hücreleri

Tüm mezenkimal kök hücreler arasında PDL kökenli kök hücreler, periodontal rejenerasyonda ana aday kök hücrelerdir.[5] Periodontal defekt alanlarına transplante edilen PDL kök hücrelerle periodontal rejenerasyon gerçekleşebilmektedir.[15] Bu durum, kök hücre bazlı doku mühendisliğinin periodontitisi tedavi etmede faydalı bir terapi yolu olabileceği ön görülerini destekler niteliktedir.

Lang ve ark.[17] periodonsiyumdan elde edilen ve kültüre edilen hücrelerin ataşman özelliklerini gerçekleşme yeteneklerini araştırmıştır. On bir mini domuz üzerinde çalışılarak yapılan çalışma, alveoler kemik ve PDL'den primer hücre kültürleri elde

edilerek kültürlenmiş alveoler kemik hücrelerinin hem yeni sement ve hem de yeni kemik oluşumunu sağladığını ve bunun da yeni bir ataşman oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermiştir. Van Dijk ve ark.[18] ise bir köpek çalışmasında köpeğe ait bir küçük azı dişin ligamentinden elde edilen hücreler, kültürlendikten sonra periodontal defektlere ekilmiştir. Dört aylık bir sürecin ardından histolojik ve elektron mikroskobik kesitler değerlendirilmiş ve heyecan verici sonuçlar elde edilmiştir. Çünkü hücrelerin ekildiği defektlerin birçoğunda sementoblastlar defekt yüzeylerini tamamen kaplamıştı. PDL hücrelerinin kullanımı ile yeni bağ doku oluşumun sağlanması, gelecekte periodontal rejenerasyonun önündeki zorlukları hafifletebilecek potansiyele sahip bir yöntemin gelişmekte olduğunu düşündürtmektedir. Çalışmada bu yöntemle tedavi edilen kök yüzeylerinin neredeyse tamamen sementoblastlarla kaplı olması bu düşünceyi desteklemektedir. Bu sonuçlar, periodontal bağ hücrelerinin, olumsuz herhangi bir immünolojik veya inflamatuar durum olmaksızın periodontal defektlere nakledilebileceğini göstermiştir.[17,18] Bununla birlikte, bu tedavide hücrelerin nakil sürecindeki karmaşık tekniklere sahip olması ve konak reddinin oluşabilme ihtimali önemli endişeler arasında yer alır.

Temel olarak periodontal rejenerasyonda kök hücreler için bir iskele kullanılmıştır. Kollajen, fibrin, hidrojel, jelatin bu amaçla kullanılan iskelelerden birkaçıdır. Ancak potansiyel endişelerden dolayı bir yapı iskelesi olmadan farklı metotların kullanıldığı doku mühendisliği ilgi çekici olmuştur.[5] İskele dışı yöntemlerden biri hücre enjeksiyonudur. Kinnaird ve ark.[19] fare kemik iliği kaynaklı stromal hücre enjeksiyonu kullanmıştır. Du ve ark.[20] ise lokal hücre enjeksiyon yöntemini, bir sıçan periodontitis modelinde oluşturulan periodontal defektlerde doku rejenerasyonuna etkisini gözlemlemek için kullanmıştır.

İskelenin kullanılmadığı bir diğer yöntem de hücre tabakası mühendisliğidir. Iwata ve ark.[21] bir köpek çalışmasında çok katmanlı PDL kaynaklı hücre tabakalarını incelemiştir. Enzimatik olarak izole edilen PDL hücreleri in vitro olarak genişletilmiştir. Poliglikolik asit ile örülü yapı ile desteklenen üç katmanlı PDL hücre tabakaları, üç duvarlı periodontal defektlere sahip diş kök yüzeylerine nakledilmiştir. Ayrıca ilgili defektler, beta-trikalsiyum fosfat ile doldurulmuştur. Çalışmada olumlu sonuçlar elde edilmiş ve test bölgelerinde yeni kemik ve kollajen lifleriyle bağlanan sement rejenerasyonu tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar elde edilirken rejenerasyon sürecinde transplante edilen hücrelerin uyarılarak periodonsiyumu oluşturan hücrelere farklılaşması önemli bir konu haline gelmiştir. Bu tür tedavilerde kök hücreleri uyarmak için çeşitli büyüme faktörlerinin etkili olduğu bilinmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1),[22] kemik morfogeneitk proteni-2 (BMP-2)[23] bu büyüme faktörlerden sadece birkaçıdır. Yu ve ark.[22] IGF-1 içeren veya içermeyen insan PDL kök hücrelerini kültürlemişlerdir. IGF-1, kök hücrelerde proliferasyonu sağladığı gibi osteoblastik farklılaşmaya da destek olmuş ve periodontal doku rejenerasyonunda önemli bir ajan olarak IGF-1'in etkisi gösterilmiştir. IGF-1, PDL fibroblastlarındaki hücre farklılaşmasını artırabilmekte ve apoptotik moleküllerin yönünü düzenleyerek olumlu işleyişi sağlayabilmektedir.

Jung ve ark.[23] ise BMP-2 taşıyan insan PDL kök hücrelerinin büyük ölçüde mineralize doku ürettiğini bildirmiştir. Hakki ve ark.[24] BMP-2, -6 ve -7'nin PDL kök hücrelerinde gen ekspresyonu ve mineralizasyonu açısından son derece önemli düzenleyiciler olduğunu raporlamıştır. Hatta bu proteinlerden özellikle BMP-6'nın daha belirgin şekilde biyomineralizasyonda indüksiyon sağladığı gözlenmiştir. Yine Hakki ve ark.[25] PDL hücre fonksiyonları üzerinde stromal hücre kaynaklı faktör-1'in (SDF-1) etkisini değerlendirmiştir. SDF-1, hem hücre göçünde kritik role sahiptir hem de kök hücreler içim koruyuculuk görevi yaptığı gibi yeni doku oluşumunda ve onarımda kritik rol oynar. Ayrıca SDF-1'in PDL mezenşimal kök hücrelerini olumlu yönde etkileyerek yeni ataşman oluşumunda önemli düzenlemeler yaptığı rapor edilmiştir.

İnsan Çalışmaları ve Klinik Denemeler

Kök hücreye dayalı çeşitli hayvan çalışmaları, bir süre sonra insan klinik çalışmaların önünü açmıştır. Bu klinik çalışmalar incelendiğinde heyecan verici bulgularla birlikte klinik açıdan üstün olmayan sonuçların raporlanmış olduğu görülmektedir.

Feng ve ark.[26] retrospektif pilot çalışmada, üç insanda periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde otolog PDL progenitör implantasyonunu incelemiştir. On altı dişe PDL progenitör transplantasyonu yapılmış ve çeşitli klinik parametreler değerlendirilmiştir. Çalışmanın uzun takibinde tedavi edilen tüm hastalarda tüm süreç boyunca bir yan etkinin görülmediği bildirilmiştir. Ayrıca PDL progenitörlerini standart PDL kök hücrelerle de karşılaştırarak benzer sonuçlar verdiği rapor edilmiştir. Sonuç olarak yazarlar, bu çalışmanın, insanlarda periodontitisin tedavisinde otolog PDL hücrelerinin kullanımının etkinliğini ve güvenliliğini destekler kanıt sunmuştur.

Randomize kontrollü bir klinik çalışmada Chen ve ark.[27] periodontal kemik içi defektleri tedavi etmek için YDR'de greft malzemelerine ek olarak otolog PDL kök hücrelerinin kullanılmasının güvenliliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirmiştir. Tek merkezli bu çalışmada 12 aylık takiplerden sonra 30 periodontitis hastasında toplamda 20 test dişte ve 21 kontrol dişte istatistiksel olarak anlamlı fark edilmemesine rağmen alveoler kemik kazancı sağlanmış ve PDL kök hücrelerinin kullanılmasının önemli yan etkiye sebep olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışma rejeneratif periodontal cerrahide hücre nakli için klinik kanıt sunmaktadır.

Iwata ve ark.[28] in vitro olarak otolog insan üçüncü molar dişlerinden elde ettikleri PDL kök hücrelerini, iki haftalık kültürden sonra bir β-triklasiyum fosfat iskelesi ve biyolojik olarak parçalanabilen poliglikolik asit ağı ile 10 kronik periodontitis hastasına nakletmiştir. Altı ay sonra tüm vakalarda sondalanabilir cep derinliğinde ve klinik ataçman kazancında azalma ve kemik yüksekliğinde artış görülmüştür.

Shalini ve ark.[29] ise açık flep debridmanı uygulamasında hücre dışı matriksi ile otolog insan PDL hücreleriyle tedavi edilen kemik içi defektlere sahip 28 periodontitis hastasını karşılaştırmıştır. PDL hücreleri nişleri, azı dişlerinden elde dilerek jelatin bir süngerle karıştırılmış ve defekt sahasına yerleştirilmiştir. Transplantasyonun 3., 6., 9. ve 12. aylarında insan PDL hücreleriyle yapılan açık flep debridmanı tedavisi, sadece açık flep debridmanı tedavisine kıyasla

sondalanabilir cep derinliğinde azalma ve klinik ataçman seviyesinde kazanç sağlanmıştır. Ayrıca defekt alanında iyileşme ortaya koyularak özellikle kalın diş etinde de çekilmeye rastlanmamıştır. Bununla birlikte radyografik açıdan alveoler kret değişikliği takibinde iki grupta anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Cubuk ve ark.[30] çekim soketinde tek başına L-PRF üzerine ekilen dental pulpa kök hücrelerinin klinik ve radyografik etkinliğini değerlendirirken, Ferraroti ve ark.[31] kronik periodontitisli hastada dental pulpa kök hücrelerinin periodontal rejenerasyona etkisini incelemiştir. Diş pulpası kök hücrelerin kullanıldığı bu çalışmada iskele olarak bir kollajen tercih edilmiştir. Kronik periodontitis hastaların çekilmesi gerekli dişlerin pulpalarından mikrograftler elde edilmiş ve kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında önemli klinik iyileşme sağlanmıştır. Yakın dönemli bir başka çalışmada ise kemik içi periodontal defektlerde ksenojenik kemik yerine otolog PDL'den türetilmiş mezenkimal kök hücrelerin güvenliğinin etkin olduğu ama yalnıza ksenojenik kemiğe karşı istatistiksel anlamda ek fayda sağlamadığı bildirilmiştir.[32]

Kemik içi periodontal defektlerde kültüre edilen gingival fibrablastlar ve kök hücrelerinin β-kalsiyum trifosfat ve bariyer bir membran kullanılarak etkili sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Hatta hem klinik parametrelerde (ataşman kazancı, cep deriliğinde azalma ve radyografik kemik kazancı) hem de biyokimyasal parametrelerde (trombosit kaynaklı büyüme faktörü konsantrasyonun) anlamlı başarı elde edildiği gözlenmiştir.[33] Diğer bir çalışma ise trombosit kaynaklı büyüme faktörü (rh-PDGF-BB) ile kombinasyon halinde β-trikalsiyum fosfat üzerinde kültürlenen mezenkimal kök hücrelerin etkinliğini değerlendirerek kemik içi defektlerde olumlu sonuçlar elde etmiştir.[34]

Dental pulpa mezenkimal kök hücrelerinin kemik içi defektlerde kullanılmış 22 bireyden oluşan bir örneklemde yarı deneysel bir çalışma yürütülmüştür.[35] Klinik ve radyolojik değerlendirmelere ek olarak kemik mineral yoğunluğu ölçülmüştür. Bulgularına dayanarak yazarlar, bu hücrelerin kemik rejenerasyonu üzerinde etkisi olabileceğini bildirmişlerdir.

Apatziodu ve ark.[36] otolog alveoler kemik iliği mezenkimal kök hücrelerin kullanıldığı yakın dönemli bir çalışmada hücre bazlı periodontal tedavinin ümit verici olmaya aday olduğu rapor etmiştir. Bununla birlikte klinik iyileşme açısından gruplar arasında benzer iyileşmeler gözlenmiştir.

Tüm bu çalışmalar periodontal defektleri tedavi etmek için otolog insan kök hücre kullanımının güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir. Benzer olarak bir sistematik derleme ve meta analiz kök hücrelerin, doku mühendisliğinde rejenerasyon için önemli bir avantaj sağladığını bildirmiştir.[37] Bununla birlikte Campagna ve ark.[38] yakın dönemli bir başka sistematik derleme ve meta analizde oral kaynaklı mezenkimal kök hücre terapilerde yapılan klinik çalışmaları incelemişlerdir ve çalışmalardaki heterojenitenin çokluğundan dolayı periodontal rejeneratif tedavide bu hücrelerin geleneksel tedaviye ek uygulaması için kanıtların yeterli olmadığını belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, kök hücrelerle yapılan rejeneratif tedaviler umut vadetmektedir. Özellikle PDL'in zengin bir kök hücre kaynağı olduğu bilinmektedir. Her ne kadar PDL, yüksek rejeneratif potansiyele sahip olsa da aynı donörden toplanan PDL kök

hücrelerin eksikliği, kök hücrelerin dönüşümünü kontrol etmek için gerekli mekanizmaların oluşu gibi birçok neden göz önüne alındığında periodontal hastalık tedavilerinde kullanımını sınırlar. Bununla birlikte belki de gelecekte diş hekimleri, klinik pratiğinde kök hücreye dayalı periodontal rejenerasyon uygulamalarını yaygın olarak kullanılabilecektir.[5] Yine de bu konuda aktarılan umut vadedici sonuçlara rağmen kök hücrelerin klinik kullanımına dair beklentiler göz ardı edilmemesi gerekir.[38] Özellikle kültür kalite kontrolü ve maliyet boyutları önemli kritik konulardır.[38] Bir diğer husus ise yaşlanmanın, otolog kök hücrelerin hem sayısını hem de kalitesini etkileyebilme ihtimalidir.[39] Bu çerçevede bakıldığında periodontal hastalığın orta yaşlı veya daha yaşlı bireylerde yaygın olması bu durumun önemini arttırmaktadır. Bu terapilerde kullanılacak uygun hücre tipinin belirlenmesi ve uygun greft taşıyıcıların netleştirilmesi gerekli olan diğer noktalardır.[39] Ayrıca kök hücrelerin nakilden sonra kendiliğinden büyümelerinin ve farklılaşmalarının kontrol edilememe sorunsalı göz ardı edilmemelidir. Tüm bu bilgiler göstermektedir ki kök hücreleri temel alan periodontal tedavilerin terapötik stratejilerin etkinliğini incelemek için büyük örneklem boyutuna sahip çalışmalar gereklidir. Böylece kök hücreye dayalı peridontal rejenerasyon tekniğini optimize etmenin önü açılabilir.

KAYNAKLAR

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018;45 Suppl 20:S162–70.
2. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. J Dent Res. 2014;93(11):1045–53.
3. Nascimento GG, Alves-Costa S, Romandini M. Burden of severe periodontitis and edentulism in 2021, with projections up to 2050: The Global Burden of Disease 2021 study. J Periodontal Res. 2024;59(5):823–67.
4. Chen FM, Jin Y. Periodontal tissue engineering and regeneration: current approaches and expanding opportunities. Tissue Eng Part B Rev. 2010;16(2):219–55.
5. Hu L, Liu Y, Wang S. Stem cell-based tooth and periodontal regeneration. Oral Dis. 2018;24(5):696–705.
6. Xu XY, Li X, Wang J, He XT, Sun HH, Chen FM. Concise Review: Periodontal Tissue Regeneration Using Stem Cells: Strategies and Translational Considerations. Stem Cells Transl Med. 2019;8(4):392–403.
7. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(25):13625–30.
8. d'Aquino R, De Rosa A, Lanza V, Tirino V, Laino L, Graziano A, et al. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. Eur Cell Mater. 2009;18:75–83.
9. Zhai Q, Dong Z, Wang W, Li B, Jin Y. Dental stem cell and dental tissue regeneration. Front Med. 2019;13(2):152–9.
10. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(10):5807–12.
11. Handa K, Saito M, Yamauchi M, Kiyono T, Sato S, Teranaka T, et al. Cementum

matrix formation in vivo by cultured dental follicle cells. Bone. 2002;31(5):606–11.
12. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. J Endod. 2008;34(2):166–71.
13. Jo YY, Lee HJ, Kook SY, Choung HW, Park JY, Chung JH, et al. Isolation and characterization of postnatal stem cells from human dental tissues. Tissue Eng. 2007;13(4):767–73.
14. Liu J, Ruan J, Weir MD, Ren K, Schneider A, Wang P, et al. Periodontal Bone-Ligament-Cementum Regeneration via Scaffolds and Stem Cells. Cells. 2019;8(6):537.
15. Bartold PM, Shi S, Gronthos S. Stem cells and periodontal regeneration. Periodontol 2000. 2006;40:164–72.
16. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. Lancet. 2004;364(9429):149–55.
17. Lang H, Schüler N, Nolden R. Attachment formation following replantation of cultured cells into periodontal defects--a study in minipigs. J Dent Res. 1998;77(2):393–405.
18. van Dijk LJ, Schakenraad JM, van der Voort HM, Herkströter FM, Busscher HJ. Cell-seeding of periodontal ligament fibroblasts. A novel technique to create new attachment. A pilot study. J Clin Periodontol. 1991;18(3):196–9.
19. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. Circulation. 2004;109(12):1543–9.
20. Du J, Shan Z, Ma P, Wang S, Fan Z. Allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for periodontal regeneration. J Dent Res. 2014;93(2):183–8.
21. Iwata T, Yamato M, Tsuchioka H, Takagi R, Mukobata S, Washio K, et al. Periodontal regeneration with multi-layered periodontal ligament-derived cell sheets in a canine model. Biomaterials. 2009;30(14):2716–23.
22. Yu Y, Mu J, Fan Z, Lei G, Yan M, Wang S, et al. Insulin-like growth factor 1 enhances the proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells via ERK and JNK MAPK pathways. Histochem Cell Biol. 2012;137(4):513–25.
23. Jung IH, Lee SH, Jun CM, Oh N, Yun JH. Characterization of the Enhanced Bone Regenerative Capacity of Human Periodontal Ligament Stem Cells Engineered to Express the Gene Encoding Bone Morphogenetic Protein 2. Tissue Eng Part A. 2014;20(15–16):2189–99.
24. Hakki SS, Bozkurt B, Hakki EE, Kayis SA, Turac G, Yilmaz I, et al. Bone morphogenetic protein-2, -6, and -7 differently regulate osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2014;102(1):119–30.
25. Hakki SS, Bozkurt BS, Hakki EE, Karaoz E, Unlu A, Kayis SA. SDF-1 modulates periodontal ligament-Mesenchymal Stem Cells (pdl-MSCs). J Periodontal Res. 2021;56(4):774–81.
26. Feng F, Akiyama K, Liu Y, Yamaza T, Wang TM, Chen JH, et al. Utility of PDL progenitors for in vivo tissue regeneration: a report of 3 cases. Oral Dis. 2010;16(1):20–8.
27. Chen FM, Gao LN, Tian BM, Zhang XY, Zhang YJ, Dong GY, et al. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. Stem Cell Res Ther. 2016;7:33.
28. Iwata T, Yamato M, Washio K, Yoshida T, Tsumanuma Y, Yamada A, et al. Periodontal regeneration with autologous periodontal ligament-derived cell sheets – A safety and efficacy study in ten patients. Regen Ther. 2018;9:38–44.

29. Shalini HS, Vandana KL. Direct application of autologous periodontal ligament stem cell niche in treatment of periodontal osseous defects: A randomized controlled trial. J Indian Soc Periodontol. 2018;22(6):503–12.
30. Cubuk S, Oduncuoglu BF, Alaaddinoglu EE. The effect of dental pulp stem cells and L-PRF when placed into the extraction sockets of impacted mandibular third molars on the periodontal status of adjacent second molars: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. Oral Maxillofac Surg. 2023;27(1):59–68.
31. Ferrarotti F, Romano F, Gamba MN, Quirico A, Giraudi M, Audagna M, et al. Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2018;45(7):841–50.
32. Sánchez N, Fierravanti L, Núñez J, Vignoletti F, González-Zamora M, Santamaría S, et al. Periodontal regeneration using a xenogeneic bone substitute seeded with autologous periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: A 12-month quasi-randomized controlled pilot clinical trial. J Clin Periodontol. 2020;47(11):1391–402.
33. Abdal-Wahab M, Abdel Ghaffar KA, Ezzatt OM, Hassan AAA, El Ansary MMS, Gamal AY. Regenerative potential of cultured gingival fibroblasts in treatment of periodontal intrabony defects (randomized clinical and biochemical trial). J Periodontal Res. 2020;55(3):441–52.
34. Dhote R, Charde P, Bhongade M, Rao J. Stem Cells Cultured on Beta Tricalcium Phosphate (β-TCP) in Combination with Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor - BB (rh-PDGF-BB) for the Treatment of Human Infrabony Defects. J Stem Cells. 2015;10(4):243–54.
35. Hernández-Monjaraz B, Santiago-Osorio E, Ledesma-Martínez E, Aguiñiga-Sánchez I, Sosa-Hernández NA, Mendoza-Núñez VM. Dental Pulp Mesenchymal Stem Cells as a Treatment for Periodontal Disease in Older Adults. Stem Cells Int. 2020;2020:8890873.
36. Apatzidou DA, Bakopoulou AA, Kouzi-Koliakou K, Karagiannis V, Konstantinidis A. A tissue-engineered biocomplex for periodontal reconstruction. A proof-of-principle randomized clinical study. J Clin Periodontol. 2021;48(8):1111–25.
37. Zhang Y, Zhao W, Jia L, Xu N, Xiao Y, Li Q. The Application of Stem Cells in Tıisue Engıneerıng For the Regeneration of Periodontal Defects in Randomized Controlled Triial: A Systematıc Review And Meta-Analysıs. J Evid Based Dent Pract. 2022;22(2):101713.
38. Campagna A, Baima G, Romano F, Amoroso F, Mussano F, Oteri G, et al. Orally Derived Stem Cell-Based Therapy in Periodontal Regeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Studies. Dent J (Basel). 2024;12(5):145.
39. Iwasaki K, Peng Y, Kanda R, Umeda M, Ishikawa I. Stem Cell Transplantation and Cell-Free Treatment for Periodontal Regeneration. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1011.

Kardiyovasküler Hastalıklarda Eksozomal Mirnaların Rolü

Sıdıka GENÇ[1]

1- Dr. Öğr. Üyesi.; Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı. Sidika.genc@bilecik.edu.tr ORCID No: 0000-0003-0000-5103

ÖZET

Kardiyovasküler sistem hastalıkları, spesifik tanısal biyobelirteçlerden ve tedavi hedeflerinden yoksun olan ve görülme sıklığı oldukça yüksek olan hastalık gruplarını içermektedir. Mevcut tedavilere rağmen birçok kardiyovasküler hastalıklar, hastane yatışlarının ve ölümlerin çoğuna katkıda bulunur. Bu nedenle, bu hastalıkların tanısını ve tedavisini iyileştiren potansiyel molekülleri keşfetmek önemlidir. MikroRNA'lar (miRNA'lar), kalp yetmezliği, miyokard infaktüs gibi birçok hastalığın düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilen küçük kodlamayan RNA'lardır. Ekzosomlar, lipitler, proteinler ve nükleik asitler taşıyan çift katmanlı zarlı hücre dışı veziküllerdir (EV'ler). Çok veziküler gövdelerin ve plazma membranlarının füzyonu yoluyla hemen hemen tüm ökaryotik hücreler tarafından salgılanabilirler. Bunlar hücre dışı matrikse salınır ve biyolojik düzenleyici bilgileri [proteinler, lipitler, DNA'lar ve RNA'lar, özellikle miRNA'lar hem çevredeki hem de uzak bölgelerdeki ve organlardaki hedef hücrelere taşımaktan sorumludur ve hücreler arası iletişimi aracılık eden parakrin sinyalleme görevi görür. Eksozomlar da miRNA'ların keşfinden sonra, miRNA'ların hücre içi dağılım analizi araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Birçok hastalığın patogenezinde rol oynadıkları tespit edilmiştir ve bu nedenle son dönemlerde üzerinde oldukça fazla çalışılma yapılmaktadır. Kardiyovasküler alanda, ekzosomal miRNA'lar normalde kardiyovasküler hücre iletişimcileri rolünü oynarlar. Neredeyse tüm kardiyovasküler hücre türlerinin ekzosomal miRNA'ları serbest bıraktığı ve aldığı kanıtlanmıştır. Artan kanıtlar, eksozomal miRNA'ların kardiyovasküler sistem hastalıkları için umut verici tanısal ve tedavi edici moleküller olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, moleküler ve klinik araştırmalar beklentisiyle eksozomal miRNA'ların kardiyovasküler hastalıklar üzerinde rolünü özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Eksozom, Kardiyovasküler hastalıklar, miR21 miR146, miR155

GİRİŞ

1. *Eksozomlardan Salınan miRNA'lar ve Kardiyovasküler Hastalıklar*

RNA interferans için önemli bir molekül olan miRNA'lar, posttranskripsiyonel aşamada düzenleyici görev alan küçük, korunan, endojen RNA molekülleridir. Translasyon işleminin gerçekleşmemesi için mRNA'ya bağlanarak kusurlu baz eşleşmelerine neden olur (Bartel, 2009). miRNA'lar RNA polimeraz II tarafından transkribe edilir. Olgun miRNA üretimi için için çekirdek ve sitoplazma bileşenleri tarafından bir dizi kesme olayına maruz kalan kök-ilmek birincil transkriptleri (pri-miRNA) üretir. Çekirdekte, pri-miRNA, Drosha enzimi ve RNA bağlayıcı protein DGCR8 tarafından oluşturulan mikroişlemci kompleksi tarafından kesilerek 70 nt'lik bir saç tokası öncü miRNA (pre-miRNA) elde edilir ve daha sonra Exportin-5 tarafından sitoplazmaya aktarılır. Sitoplazmada, pre-miRNA, miRNA'nın kılavuz iplik ve miRNA*'nın geçiş ipliği olduğu ~22-nükleotidlik miRNA/miRNA dubleksleri elde etmek için Dicer tarafından daha fazla işlenir. Son olarak, Argonaute (AGO) proteinleri, daha sonra RNA kaynaklı susturma kompleksine (RISC) dahil edilen tek iplikli bir miRNA oluşturmak için miRNA dublekslerini kullanır (Bartel, 2009; Friedman, Farh, Burge, & Bartel, 2009).

Hastalıklar üzerinde keşfedilen bazı miRNA'ların haberci moleküller aracılığı ile taşındıkları keşfedilmiştir. Bu haberci moleküller arasında bulunan eksozomlar 30-100 nm boyutlarında, köken aldıkları hücreden tomurcuklanarak hücre dışı matrikse aktarılan veziküllerdir (Kalluri & LeBleu, 2020). Başta bu veziküller sadece hücresel atıkların uzaklaştırılmasında kullanıldığı düşünülse de son zamanlarda yapılan çalışmalarda hücreler arası haberleşmede, hücrenin büyümesi, gelişmesi ve çoğalmasında önemli roller oynadığı tespit edilmiştir (Hu et al., 2020). Eksozomlar köken aldıkları hücreye ait sitokinler, proteinler, mRNA'lar ve miRNA'lar gibi kodlamayan RNA'lar gibi çeşitli biyomoleküller içerdiği kanıtlanmıştır. Bu yüzden hücrenin kargo işlevini gören önemli bir molekül olarak düşünülmektedir. Bu kargolama sisteminin çoğu hastalıkta olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklarda da rol aldığı bilinmektedir (Qin & Xu, 2014).

Ekzosomlar, kan hücreleri, endotel hücreleri, immünositler, trombositler ve düz kas hücreleri gibi birçok hücre tipinden salınabilir. Ekzosomların, hücre dışı boşlukta dolaşırken lipitleri, proteinleri ve nükleik asitleri taşıyarak alıcı hücrelerin biyoaktivitelerini düzenleyebileceğine düşünülmektedir. Bazı çalışmalar, ekzosomların bağışıklık, tümör ilerlemesi ve nörodejeneratif bozukluklarda önemli roller oynadığını göstermiştir (Mosquera-Heredia et al., 2021). Esther ve arkadaşları, aktive edilmiş T hücrelerinin, T hücreleri ve dentritik hücreler arasındaki etkileşim sırasında bağışıklık tepkisini aşağı düzenlemek için majör histokompatibilite kompleksi sınıf II içeren dendritik hücre türevi ekzosomları toplayabildiğini bildirmiştir.

Trombin ve kollajen ile tedavi edilen trombositlerden türetilen ekzosomlar, akciğer adenokarsinomu hücre hattı A549'da çoğalmayı uyarmış ve kemoinvazyonunu artırmıştır. Bir insan mide kanseri hücre hattı olan SGC7901'den türetilen ekzosomlar, SGC7901 ve başka bir mide kanseri hücre hattı olan BGC823'ün çoğalmasını desteklediği bildirilmiştir. Ek olarak, epitelyal over kanseri hücrelerinden türetilen CD147-pozitif ekzosomlar, *in vitro* endotelyal hücrelerde anjiyogenezi desteklediği gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, Webber ve arkadaşları, bir mezotelyoma hücre hattı, bir prostat kanseri hücre hattı, bir mesane kanseri hücre hattı, bir kolorektal kanser hücre dizisi ve bir meme kanseri hücre hattından türetilen ekzosomları *in vitro* birincil fibroblastlarla inkübe ettiler ve fibroblastların miyofibroblastlara dönüştürülebileceğini buldular. Benzer bir düşünce, tümör kaynaklı ekzosomların tümör dokusunun stroması içindeki mezenkimal kök hücreleri kanserle ilişkili miyofibroblastlara dönüştürdüğünü açıklayan Cho ve arkadaşları tarafından da gözlemlendi (Nolte-‘t Hoen, Buschow, Anderton, Stoorvogel, & Wauben, 2009).

Hücreden salınan ekzosomlardaki miRNA'lar, komşu hücrelere ve uzak hücrelere ulaşmak için ilişkili taşıyıcılarla birlikte dolaşabilir. Alıcı hücrelere iletildikten sonra, ekzosomal miRNA'lar işlevsel roller oynar. Diğer ekzosomal kargoların alıcı hücreler üzerindeki etkilerini tamamen göz ardı etmek zor olsa da, miRNA'lar temel işlevsel elemanlar olarak kabul edilir. Ekzosomal miRNA'ların işlevleri genel olarak iki türe ayrılabilir. Biri geleneksel işlevdir, yani miRNA'lar negatif düzenleme gerçekleştirir ve hedef genlerin ifade seviyelerinde karakteristik değişiklikler sağlar. Örneğin, meme kanseri hücre hatları MCF-10A ve MDA-MB-231'den salınan ekzosomal miR-105, endotel hücrelerinde ZO-1 gen ifadesini azalttığı ve akciğere ve beyne metastazları teşvik ettiği tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, insan mikrovasküler endotel hücre hattı HMEC-1'den türetilen eksozomal miR-214, komşu HMEC-1 hücrelerinde göçü ve anjiyogenezi uyardığı tespit edilmiştir. K562 hücrelerinden türetilen ekzomal miR-92a, insan göbek kordonu endotel (HUVEC) hücrelerinde integrin α5 ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı ve endotel hücre göçünü ve tüp oluşumunu artırdıği gösterilmiştir. Diğer işlevi ise, hücre içi miRNA'lar yerine eksozomal miRNA'lar olarak incelendiklerinde bazı miRNA'larda tanımlanan yeni bir işlevdir. Ekzomal miR-21 ve miR-29a, mRNA'yı hedeflemenin klasik rolüne ek olarak, ilk olarak toll benzeri reseptörlere (TLR'ler) bağlanan ve bağışıklık hücrelerini aktive eden ligandlar olarak hareket etme kapasitesine sahip oldukları keşfedildi (Janowska-Wieczorek et al., 2005; Millimaggi et al., 2007; Qu et al., 2009).

Eksozomal miRNA’ların keşfedilmelerinden sonra birçok hastalıkla ilişkileri ortaya çıkarılmıştır. Kardiyovasküler bozuklularda tanımlanması üzerine, hastalığın moleküler patolojisinin incelenmesine olanak sağlanmıştır. Bazı patolojik koşullar altında, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, kalp

hipertrofisi ve restenoz olarak bilinen damarın proliferatif kalınlaşması dahil olmak üzere, eksozomal miRNA'ların kardiyovasküler sistemde anormal bir şekilde ifade edildiği gösterilmiştir. miR-21, küresel kalp yapısı ve işlevi üzerinde etkileri olan kardiyak fibroblastlardaki ERK-MAP kinaz sinyal yolunu düzenler. miR-21 seviyeleri, hasarlı kalbin fibroblastlarında seçici olarak artar ve sprouty homolog 1'in (SPRY1) inhibisyonu yoluyla ERK-MAP kinaz aktivitesini arttırır. In vivo bir çalışmada, farelerde basıncın aşırı yüklenmesi kaynaklı hastalık modelinde spesifik bir antagomir tarafından miR-21'in in vivo susturulması, kardiyak ERK-MAP kinaz aktivitesini azalttığı, interstisyel fibrozu inhibe eder ve kardiyak disfonksiyonu hafifletir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, programlanmış hücre ölümü 4'ün (PDCD4) miR-21 tarafından düzenlendiğini ve kardiyak miyositlerde miR-21'in doğrudan hedefi olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, miRNA'ların kardiyak fibroblastlar üzerindeki etkileriyle miyokardiyal hastalığa katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır. Condorelli ve arkadaşları, bir antagomirin tek bir infüzyonu ile miR-133'ün in vivo inhibisyonunun belirgin ve sürekli kardiyak hipertrofiye neden olduğunu buldu. Sonuçlar, miR-133a-1 veya miR-133a-2'den yoksun farelerin normal olduğunu, her iki miRNA'nın da silinmesinin çift mutant embriyoların veya yenidoğanların yaklaşık yarısında ölümcül ventriküler septum defektlerine neden olduğunu gösterdi. Cordes ve arkadaşları, miR-145'in düz kas kaderini yönlendirebileceğini ve miR-145 ve miR-143'ün düz kas hücrelerinin durgun ve proliferatif fenotipini düzenleme işlevi gördüğünü gösterdi (Care et al., 2007; Cheng et al., 2009; Webber, Steadman, Mason, Tabi, & Clayton, 2010).

İnme dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya çapında bir numaralı ölüm nedenidir. KVH, kalp kası hastalıkları ve kalbe, beyne ve diğer hayati organlara kan sağlayan damar sistemi hastalıkları da dahil olmak üzere çok çeşitli bozuklukları 2019'da tahmini 17,9 milyon kişi KVH'lerden ölmüştür ve bu tüm küresel ölümlerin %32'sini temsil etmektedir. Bu ölümlerin ise %85'i kalp krizi ve felçten kaynaklanmıştır (Halkein et al., 2013).

2. *Kalp Yetmezliğinde Eksozomal miRNA'lar*

Ekzosomal miRNA'ların kalp yetmezliğine farklı patolojik ortamlarında oynadığı bazı çalışmalar tarafından belirtilmiştir. Halkein ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ekzosomal miRNA'lar aracılığıyla miyositlerle endotel arasında sinyallemenin varlığı bildirilmiştir. 16KPRL olarak adlandırılan tam uzunluktaki 23-kDa PRL polipeptidinin proteolitik bir parçasının, endotel hücrelerini miR-146a yüklü ekzosomları serbest bırakmaya teşvik ettiğini göstermişlerdir. Bu miRNA içeren veziküller, endotel hücrelerinden komşu kardiyomiyositlere aktarılabilir ve bu da metabolik aktivitede daha sonra bir azalmaya ve spesifik miR-146a hedef mRNA'larının ifadesinde azalmaya yol açabilir. 16K PRL,

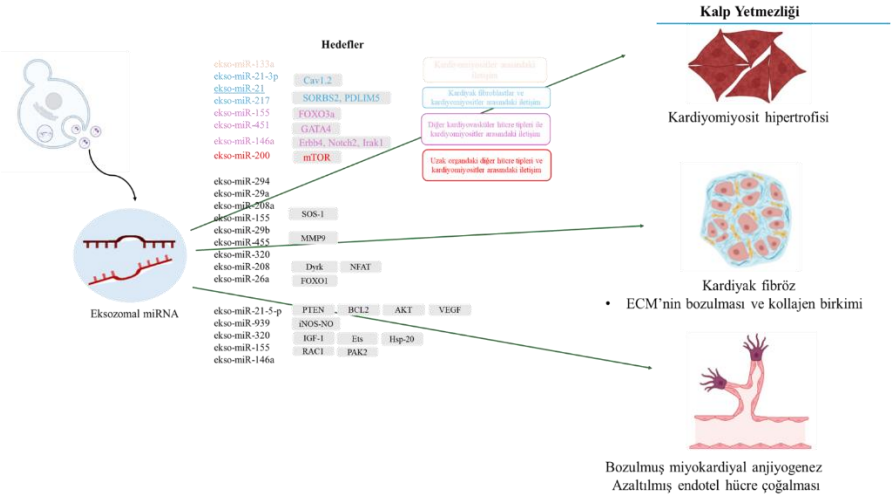
peripartum kardiyomiyopatiyi (PPCM) başlatmada ve yönlendirmede önemli bir faktör olarak keşfedilen bir antianjiyojenik peptittir. İlginç bir şekilde, STAT3 koşullu nakavt farelerinde antisens RNA oligonükleotidi infüzyonu yoluyla miR-146a'nın baskılanması, tuzlu su ile tedavi edilen farelere kıyasla PPCM klinik özelliklerinde önemli bir zayıflamayı indüklemek için yeterli olduğu gözlemlenmiştir.

a. Kardiyomiyosit Hipertrofisinde ve Kardiyak Fibroziste Düzenleyici Ekzozomal MiRNA'lar

Kardiyomiyositler (toplam hücrelerin %30'u ancak kalbin kütlesinin %70 ila %80'i), fibroblastlar ve diğerleri dahil olmak üzere birden fazla hücre tipinden oluşan kalp, büyük ölçüde kardiyomiyosit büyümesi yoluyla hipertrofiye uğrar. Kardiyak hipertrofi, patolojik metabolizma, miyokardiyal fibroz, oksidatif stres, nekroz, apoptoz ve otofaji dahil hücre ölümü, inflamasyon ve gen değişiklikleri gibi kapsamlı hücre içi değişiklikleri içerir. Ek olarak, fibroz ve anjiyogenez gibi hücre dışı matris değişikliklerini de içerir. Ekzosomlar, kardiyak hipertrofi ile ilişkili çok çeşitli değişiklikleri etkileyerek bu süreçlerde önemli ölçüde rol oynar (B. X. Wang, 2024). Mezenkimal kök hücre (MSC) türevi ekzosomlar, patolojik kardiyak hipertrofi ile ilişkili metabolik yeniden programlamada önemli modülatörler olarak ortaya çıkmıştır. Reperfüzyonun ardından gelen iskemi modellerinde, reperfüzyondan önce saflaştırılmış MSC türevi ekzosomların (özellikle miR-133a) uygulanması, miyokardiyal dokuda ATP ve NADH düzeylerinin restorasyonunu ve aynı zamanda oksidatif stresi azalttığını göstermiştir. Bu önemli bulgu, glikolitik enzimlerin tam setiyle donatılmış MSC türevi ekzosomların, reperfüze edilen miyokardiyumda glikolizin yeniden kurulmasını kolaylaştırdığını göstermektedir. Böyle bir rol, yalnızca kardiyak hipertrofideki metabolik dengesizlikleri anlama ve tedavi etme konusunda yeni bakış açıları sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda ekzosomların patolojik kardiyak hipertrofideki değişen metabolik talepleri karşılamak için glikolitik süreçleri artırabileceğini de göstermektedir (Pei, Xie, Li, & Jia, 2021). Kalpteki fibrozis, kollajenler, fibronektin, matris metalloproteinazlar (MMP'ler) ve bunların inhibitörleri (TIMP'ler) gibi ekstraselüler matris (ECM) proteinlerinin aşırı birikimi ile karakterizedir ve çeşitli patolojik kardiyak durumların ayırt edici özelliğidir. Son çalışmalar, ekzosomların kardiyak fibrozdaki önemli rolünü göstermiştir (Kong, Christia, & Frangogiannis, 2014). Örneğin, Yang ve arkadaşları (Yang et al., 2018), miR-208a ile zenginleştirilmiş kardiyomiyositlerden türetilen ekzosomların fibroblast aktivasyonunda kritik bir rol oynadığını keşfetmiştir. Moleküler düzeyde, miR-208a'nın Dyrk2'yi hedef alarak NFAT fosforilasyonunu artırdığı, bunun kardiyak fibroblastlardaki (CF'ler) çekirdeğe girmesini önlediği ve böylece fibrozu tetiklediği gösterilmiştir. Bu, fibrotik yanıtları desteklemede kardiyomiyositlerden türetilen ekzosomların doğrudan rol oynadığını gösterir. Ek olarak, Chaturvedi ve arkadaşları (Chaturvedi, Kalani,

Medina, Familtseva, & Tyagi, 2015), egzersiz sırasında kardiyomiyositlerden miRNA-29b ve miRNA-455 ile zenginleştirilmiş ekzosomların aslında fibrozu önleyebileceğini bulmuştur. Bu önleme, diyabetik farelerde MMP9 seviyelerinin aşağı düzenlenmesiyle elde edilir ve fibrozu hafifletmede spesifik ekzomal miRNA'ların potansiyelini gösterir (Martin & Blaxall, 2012). Ayrıca önemli miRNA olan ve fibroblasttan türetilen miR-21, kardiyomiyositlere taşınarak hücresel hipertrofiye yol açar. Bunu ise, fibroblasttan türetilen ekzo-miR-21'in kardiyomiyositlere emildiği ve daha sonra kardiyomiyositlerde SORBS2 ve PDLIM5'i azaltarak yaptığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle, miR-21'den ziyade ekzo-miR-21, kardiyak fibroblastlardan kardiyomiyositlere pro-hipertrofi bilgisini aktaran önemli bir aracıdır (Bang et al., 2014). miRNA'lar sepsis de dahil olmak üzere çeşitli insan hastalıklarının tanısı ve gelişimiyle de yakından bağlantılıdır ve ayrıca sepsis sonucunun temel düzenleyicileridir. Yapılan bir çalışmada, kemik iliği mezankimal kök hücrelerinden (BM-MSC'den) türetilen ekzosomların miyokardiyal fonksiyonu geri kazandırdığını ve miR-141 iletimi yoluyla hücre apoptozunu ve miyokardiyumdaki hasarı hafiflettiğini doğrulamışlardır. Ayrıca PTEN'in miR-141'in önemli bir hedef geni olduğunu bilinmektedir. PTEN, tümörler, iskemi/reperfüzyon hasarı, yara onarımı ve enfeksiyon gibi insan hastalıklarının tedavisi için umut verici bir hedef olarak ön görüldüğünden yukarıda bahsedilen çalışmada da PTEN'in aşağı düzenlenmesinin mitokondriyal hasarı, miyokardiyal inflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığı gözlemlendiği bildirilmiştir (Constantin et al., 2022). Akut Miyokard enfarktüsü'nde (MI), ekzomal miRNA'lar ayrıca kardiyomiyositler ve yerel veya uzak kök hücreler arasındaki hücre-hücre iletişiminde de rol oynadı. Örneğin, kardiyak progenitör hücrelerden türetilen miR-451 ile zenginleştirilmiş ekzosomlar, GATA4'ü hedef alarak kardiyomiyositleri oksidatif stresten engelleyerek kardiyak fonksiyonu korudu. Uzak organlardaki diğer hücre tipleri ile kardiyomiyositler arasındaki iletişimler: Son zamanlarda yapılan bir araştırma ile, yağ dokularındaki yağ hücrelerinde PPAR-γ aktivasyonunun, mTOR yoluyla kardiyomiyosit hipertrofisini teşvik eden miRNA-200 içeren ekzosomların salgılanmasını artırdığını kanıtladı (Xue et al., 2020). Bunların yanında Tibialis anterior (TA) kasına ekzo-miR-26a enjeksiyonu, kalpte miR-26a ekspresyonunu önemli ölçüde artırmış ve daha sonra kardiyak fibroz lezyonlarını iyileştirmiştir. Ayrıca, exo-miR-26a, FOXO1 aktivasyonunu önemli ölçüde azaltarak kronik böbrek hastalığı olan farelerin kalbindeki kardiyak fibrozu engelledi (X. Wang et al., 2015).

Bu çalışmalar, ekzosomlardaki miRNA'ların farklı etiyolojilere bağlı kardiyak fibroz ve kalp yetmezliğinin hem teşvik edilmesinde hem de önlenmesinde etkili olduğunu göstermektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Kardiyak miyopatide ekzosomal miRNA'ların rolü

b. Hasarlı Miyokardiyal Anjiyogenezde Düzenleyici Eksozomal miRNA'lar

İskemide adaptif neovaskülarizasyon iki ayrı süreçle meydana gelir: anjiyogenez ve arteriyogenez. Önceden var olan damarlardan yeni kan damarlarının oluşumu anjiyogenez iken, arteriyogenez önceden var olan kollateral damarların işlevsel arterlere yeniden şekillenmesini içerir. Hipoksi, anjiyogenez için başlıca fizyolojik sinyaldir ancak arteriyogenezde sınırlı bir role sahiptir. Arteriogenez, arteriyel tıkanıklık nedeniyle kollateral damarlardaki kayma kuvvetindeki değişikliklere yanıt olarak meydana gelir. Bu iki sürecin göreceli önemi, tutulumun hedef dokusuna bağlıdır. Örneğin, anjiyogenez tümör büyümesi ve metastazlar için çok önemlidir. Öte yandan, arteriyogenez iskemik kalp ve uzuvlara kan akışının yeniden sağlanması için vazgeçilmezdir. Son on yılda hem anjiyogenez hem de arteriyogenezin düzenlenmesinde mikroRNA'ların önemi anlaşılmıştır (Kir, Schnettler, Modi, & Ramakrishnan, 2018). miR-92a inhibisyonunun damarda önemli bir büyümeye yol açtığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, ekzosomal miRNA'ların uygulanmasının endotel hücrelerinin çoğalmasını engellediğini ve hücre ölümünü hızlandırdığını tespit etmişlerdir (Gou, Xue, Tang, & Fang, 2020). En önemli bulgusu ise, miR-19a-3p'nin aşağı regülasyonunun potansiyel olarak endotel hücrelerinin çoğalmasını artırdığını ve hücre ölümünü azalttığının bildirilmesidir. Kök hücre salgılanan ekzosomların, donör kök hücreleri ile alıcı kalp hücreleri arasındaki çapraz iletişimi yönettiği ve böylece kök hücrelerin hasarlı kalp üzerindeki iyileştirici etkisini aracılık ettiği bilinmektedir. Deneysel araştırmalar, kök hücre salgılanan ekzosomların, iskemik doku onarımı ve rejenerasyonunda kök hücrelerin terapötik potansiyelini yeniden canlandırabildiğini göstermiştir (Gou et al.,

2020). Çeşitli kök hücre tipleri tarafından salgılanan ekzomal miR'lerin anjiyogenezin etkili düzenleyicileri olduğu gösterilmiştir. Yağ kaynaklı kök hücreler (ADSC'ler) tarafından salınan miR-126 ile zenginleştirilmiş ekzosomların, anjiyogenez inhibitörleri Spred1 ve PI3KR2'nin doğrudan baskılanması yoluyla VEGF sinyal yolunu güçlendirerek, in vitro mikrovasküler oluşumu ve endotelyal progenitör hücrelerin göçünü teşvik ettiği bulundu (Li et al., 2018). Ekzomal miR-126'nın pro-anjiyojenik etkisi, akut miyokard enfarktüsü (AMI) sıçan modelinde kalbin enfarktüs bölgesinde kan damarı oluşumunun indüklendiğini gösteren in vivo çalışmalarla daha da doğrulandı. Kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin (BMSC'ler), in vitro HUVEC'lerin tüp oluşumunu indükleyen pro-anjiyojenik özelliklere sahip yüksek seviyelerde miR-210 içeren ekzosomlar salgıladığı tanımlanmıştır. Yüksek seviyelerde miR-210 içeren ekzosomlar, anjiyogenezde belirleyici bir role sahip olan Efna3 geninin ekspresyonunu baskılayarak HUVEC'in göçünü ve çoğalmasını artırarak kılcal benzeri tüp oluşumunu ve anjiyogenezi indükleyebilir. Ayrıca, miR-210 içeren ekzosomların intravenöz uygulanmasının, AMI yaralanması olan farelerde iskemik kalplerde anjiyogenezi önemli ölçüde artırabileceği, fibrozu azaltabileceği ve kalp fonksiyonunu iyileştirebileceği gösterilmiştir (Lei, Li, Isa, Ma, & Zhang, 2022). BMSC'lerden türetilen ekzosomların ayrıca miR-132'yi endotel hücrelerine ilettiği, bunun da in vitro HUVEC'lerin tüp oluşumunu ve iskemik kalpli farelerin Matrigel tıkacında ve enfarktüs bölgesinde neoanjiyogenezi etkili bir şekilde indükleyebileceği gösterilmiştir (Hirai et al., 2020). Mekanik olarak, miR-132'nin vasküler filizlenme ve damar dallanmasının önemli bir baskılayıcısı olarak hareket eden hedef gen RASA1'in ifade seviyesini aşağı düzenleyerek pro-anjiyojenik bir etki uyguladığı görülmektedir. Mezenkimal kök hücrelerin (MSC'ler), miR-30b, miR-30c, miR-424 ve let-7f dahil olmak üzere birkaç aşırı ifade edilmiş miR içeren ekzosomları salgıladığı ve bunların pro-anjiyojenik etkiler gösterebileceği tanımlanmıştır. Bunların yanında sağlıklı kalplerden alınan Exo-miR-21-5-p, kardiyomiyositlerde ve ekstra kardiyaklarda (EK'lerde) PTEN ve BCL2'yi inhibe etti ve kardiyomiyosit proliferasyonunu ve anjiyogenezisi desteklemek için AKT ve VEGF yollarını aktive etmektedir. Miyokard iskemisi olan hastaların kalplerinden alınan miR-939 içeren ekzosomlar, iNOS-NO yoluyla anjiyogenezisi önemli ölçüde desteklediği bilinmektedir (Moghiman et al., 2021).

SONUÇ

Bazı bilim insanları bu çelişkilerin farklı kalp yetmezliği dönemleriyle ilişkili olabileceğine inanmaktadır. Erken evrede, kardiyak ekzosomlar kardiyoprotektif miRNA'ları iletir ve terminal evrelerde ekzomal miRNA'lar zararlı bir rol oynayabilir. Ek olarak, görünüşte zıt sonuçların miRNA'nın kökenine ve kardiyovasküler hastalıkların farklı etyolojilerine atfedilebileceğini de varsayıyoruz. Bu çelişkiyi gösteren daha fazla mekanistik araştırma gereklidir.

REFERANSLAR

Bang, C., Batkai, S., Dangwal, S., Gupta, S. K., Foinquinos, A., Holzmann, A., . . . Zeug, A. (2014). Cardiac fibroblast–derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *The Journal of clinical investigation, 124*(5), 2136-2146.

Bartel, D. P. (2009). MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell, 136*(2), 215-233.

Care, A., Catalucci, D., Felicetti, F., Bonci, D., Addario, A., Gallo, P., . . . Dalton, N. D. (2007). MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med, 13*(5), 613-618.

Chaturvedi, P., Kalani, A., Medina, I., Familtseva, A., & Tyagi, S. C. (2015). Cardiosome mediated regulation of MMP 9 in diabetic heart: Role of mir29b and mir455 in exercise. *Journal of Cellular and Molecular Medicine, 19*(9), 2153-2161.

Cheng, Y., Liu, X., Zhang, S., Lin, Y., Yang, J., & Zhang, C. (2009). MicroRNA-21 protects against the H2O2-induced injury on cardiac myocytes via its target gene PDCD4. *Journal of molecular and cellular cardiology, 47*(1), 5-14.

Constantin, A., Comarița, I. K., Alexandru, N., Filippi, A., Bojin, F., Gherghiceanu, M., . . . Păunescu, V. (2022). Stem cell-derived extracellular vesicles reduce the expression of molecules involved in cardiac hypertrophy—In a model of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Frontiers in pharmacology, 13*, 1003684.

Friedman, R. C., Farh, K. K.-H., Burge, C. B., & Bartel, D. P. (2009). Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome research, 19*(1), 92-105.

Gou, L., Xue, C., Tang, X., & Fang, Z. (2020). Inhibition of Exo-miR-19a-3p derived from cardiomyocytes promotes angiogenesis and improves heart function in mice with myocardial infarction via targeting HIF-1α. *Aging (Albany NY), 12*(23), 23609.

Halkein, J., Tabruyn, S. P., Ricke-Hoch, M., Haghikia, A., Scherr, M., Castermans, K., . . . Sliwa, K. (2013). MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest, 123*(5), 2143-2154.

Hirai, K., Ousaka, D., Fukushima, Y., Kondo, M., Eitoku, T., Shigemitsu, Y., . . . Kasahara, S. (2020). Cardiosphere-derived exosomal microRNAs for myocardial repair in pediatric dilated cardiomyopathy. *Science translational medicine, 12*(573), eabb3336.

Hu, Q., Su, H., Li, J., Lyon, C., Tang, W., Wan, M., & Hu, T. Y. (2020). Clinical applications of exosome membrane proteins. *Precision Clinical Medicine, 3*(1), 54-66.

Janowska-Wieczorek, A., Wysoczynski, M., Kijowski, J., Marquez-Curtis, L., Machalinski, B., Ratajczak, J., & Ratajczak, M. Z. (2005). Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer, 113*(5), 752-760.

Kalluri, R., & LeBleu, V. S. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science, 367*(6478), eaau6977.

Kir, D., Schnettler, E., Modi, S., & Ramakrishnan, S. (2018). Regulation of angiogenesis by microRNAs in cardiovascular diseases. *Angiogenesis, 21*(4), 699-710.

Kong, P., Christia, P., & Frangogiannis, N. G. (2014). The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cellular and molecular life sciences, 71*, 549-574.

Lei, D., Li, B., Isa, Z., Ma, X., & Zhang, B. (2022). Hypoxia-elicited cardiac microvascular endothelial cell-derived exosomal miR-210–3p alleviate hypoxia/reoxygenation-induced myocardial cell injury through inhibiting transferrin receptor 1-mediated ferroptosis. *Tissue and Cell, 79*, 101956.

Li, H., Liao, Y., Gao, L., Zhuang, T., Huang, Z., Zhu, H., & Ge, J. (2018). Coronary serum exosomes derived from patients with myocardial ischemia regulate angiogenesis through the miR-939-mediated nitric oxide signaling pathway. *Theranostics, 8*(8), 2079.

Martin, M. L., & Blaxall, B. C. (2012). Cardiac intercellular communication: are myocytes and fibroblasts fair-weather friends? *Journal of cardiovascular translational research, 5*, 768-782.

Millimaggi, D., Mari, M., D'Ascenzo, S., Carosa, E., Jannini, E. A., Zucker, S., . . . Dolo, V. (2007). Tumor vesicle—associated CD147 modulates the angiogenic capability of endothelial cells. *Neoplasia, 9*(4), 349-357.

Moghiman, T., Barghchi, B., Esmaeili, S.-A., Shabestari, M. M., Tabaee, S. S., & Momtazi-Borojeni, A. A. (2021). Therapeutic angiogenesis with exosomal microRNAs: an effectual approach for the treatment of myocardial ischemia. *Heart Failure Reviews, 26*, 205-213.

Mosquera-Heredia, M. I., Morales, L. C., Vidal, O. M., Barcelo, E., Silvera-Redondo, C., Vélez, J. I., & Garavito-Galofre, P. (2021). Exosomes: potential disease biomarkers and new therapeutic targets. *Biomedicines, 9*(8), 1061.

Nolte-‘t Hoen, E. N., Buschow, S. I., Anderton, S. M., Stoorvogel, W., & Wauben, M. H. (2009). Activated T cells recruit exosomes secreted by dendritic cells via LFA-1. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 113*(9), 1977-1981.

Pei, Y., Xie, S., Li, J., & Jia, B. (2021). Bone marrow-mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-141 targets PTEN and activates β-catenin to alleviate myocardial injury in septic mice. *Immunopharmacology and immunotoxicology, 43*(5), 584-593.

Qin, J., & Xu, Q. (2014). Functions and application of exosomes. *Acta Pol Pharm, 71*(4), 537-543.

Qu, J.-L., Qu, X.-J., Zhao, M.-F., Teng, Y.-E., Zhang, Y., Hou, K.-Z., . . . Liu, Y.-P. (2009). Gastric cancer exosomes promote tumour cell proliferation through PI3K/Akt and MAPK/ERK activation. *Digestive and liver disease, 41*(12), 875-880.

Wang, B. X. (2024). Exosome-Derived microRNAs in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiogenetics, 14*(4), 228-253.

Wang, X., Gu, H., Qin, D., Yang, L., Huang, W., Essandoh, K., . . . Zingarelli, B. (2015). Exosomal miR-223 contributes to mesenchymal stem cell-elicited cardioprotection in polymicrobial sepsis. *Scientific Reports, 5*(1), 13721.

Webber, J., Steadman, R., Mason, M. D., Tabi, Z., & Clayton, A. (2010). Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation. *Cancer Res, 70*(23), 9621-9630.

Xue, R., Tan, W., Wu, Y., Dong, B., Xie, Z., Huang, P., . . . Liu, C. (2020). Role of exosomal miRNAs in heart failure. *Frontiers in cardiovascular medicine, 7*, 592412.

Yang, J., Yu, X., Xue, F., Li, Y., Liu, W., & Zhang, S. (2018). Exosomes derived from cardiomyocytes promote cardiac fibrosis via myocyte-fibroblast cross-talk. *American journal of translational research, 10*(12), 4350.

Alzheimer Hastalığına Genel Bakış

Enes KARA

Öğr.Gör.Enes KARA, Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetler Meslek Yüksekokulu , Fizyoterapi Programı eneskara@sakarya.edu.tr ORCİD:0000-0001-8784-1133

ÖZET

Bu bölüm, Alzheimer hastalığına (AH) dair kapsamlı bir bakış sunarak, hastalığın klinik özelliklerini, risk faktörlerini ve teşhis ile tedavideki güncel gelişmeleri ele almaktadır. AH, özellikle hafıza ve bilişsel işlevleri etkileyen, ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluk olarak tanımlanmakta ve bireyler ile toplum üzerinde ciddi etkiler yaratmaktadır. Hastalığın etiyolojik faktörleri arasında genetik yatkınlık (örneğin, APOE ε4 aleli) ve yaşlanma, kardiyovasküler hastalıklar ve yaşam tarzı gibi çevresel riskler yer almaktadır. Bölüm, beta-amiloid ve tau protein birikimi, nöroinflamasyon ve oksidatif stres gibi patofizyolojik mekanizmaları detaylandırmaktadır.

Mevcut tedavi yaklaşımları, kolinesteraz inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonistleri gibi farmakolojik müdahaleler ile bilişsel stimülasyon terapileri ve bakıcı destek programları gibi farmakolojik olmayan stratejileri kapsamaktadır. Ayrıca, biyobelirteçler, nörogörüntüleme teknikleri ve bireysel tıp, AH'nin erken teşhisi ve yönetiminde önemli araçlar olarak değerlendirilmektedir. Bölüm, AH'nin artan yaygınlığına bağlı olarak büyüyen ekonomik ve toplumsal yükü ele alarak, etkili önleme ve tedavi stratejilerinin gerekliliğine dikkat çekmektedir.

Gelecek perspektiflerinde gen terapisi, hedefe yönelik immünoterapiler ve yapay zeka destekli tanı ve özbakım gibi yenilikçi yaklaşımlar öne çıkmaktadır. Sağlanan ilerlemelere rağmen, AH'nin karmaşık yapısı, bu hastalığın etkilerini azaltmak için disiplinler arası araştırmaların ve küresel iş birliğinin devam etmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Alzheimer, nörodejenerasyon, nöroinflamasyon, biyobelirteç

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), genellikle yavaş başlayan ve zamanla ilerleyen bir nörodejeneratif hastalıktır **(Dementia Fact Sheet, 2023).** Demans vakalarının %60-70'inin ana nedeni olarak kabul edilmektedir **(Dementia Fact Sheet, 2023; Simon ve ark., 2018).** En yaygın erken belirti, kısa süreli hafıza kaybı yani son olayları hatırlamada zorluktur **(Knopman ve ark., 2021).** Ancak hastalık ilerledikçe dil(konuşma) bozuklukları, yönelim bozukluğu (kaybolma dâhil), ruh hali değişiklikleri, motivasyon kaybı ve davranış sorunları gibi daha genelleşmiş semptomlar görülür **(Dementia Fact Sheet, 2023).**

Zaman içinde bireyin durumunun kötüleşmesi, kişisel ve fiziksel bağımsızlığın kaybına ve sonunda ölüme neden olur. AH tanısı konulduktan sonra hastaların ortalama yaşam süresi 3 ila 12 yıl arasındadır **(Schaffert ve ark., 2022; Todd ve ark., 2013).** Hastalığın ilerleme hızı bireyden bireye farklılık gösterebilir.

AH’nin kesin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır **(Burns ve Iliffe, 2009).** Bununla birlikte, hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. En güçlü genetik risk faktörü apolipoprotein E (APOE) genidir **(Long ve Holtzman, 2019).** Klinik depresyon, kafa travması öyküsü ve hipertansiyon gibi diğer risk faktörleri de AH gelişiminde etkili olabilir **(Knopman ve ark., 2021).** Nörodejenerasyonun alt yapısında, serebral kortekste biriken amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar yer alır. Bu protein birikintileri, sinaptik bağlantıları bozarak nöronal ölüme neden olur **(Alzheimer's Disease Fact Sheet, 2022).**

AH’nin temel klinik belirtileri, ilerleyen bir bilişsel ve fonksiyonel bozulma örüntüsü çizer. Hastalığın erken aşamalarında kısa süreli hafızada bozulma en dikkat çeken belirtidir **(Bäckman ve ark., 2004).** Orta evrede, dili kullanma ve algılama becerilerinde bozulmalar görülürken, ileri evrede temel bedensel fonksiyonların kaybı öne çıkar **(Förstl ve Kurz, 1999).** Hastalığın seyrine ruh hali değişiklikleri ve depresyon gibi davranış bozuklukları eşlik eder **(Deardorff ve Grossberg, 2019).**

AH’de en dikkat çekici biyokimyasal bulgu, beta-amiloid ve tau protein birikimidir **(Alzheimer's disease – Causes, 2023; Tackenberg ve ark., 2020).** Beta-amiloid plakları, nöronlar arasındaki iletişim yollarını bozarken, tau proteinleri nöron içinde yapısal destek sağlayan mikrotübül sistemini destabilize eder. Bu mekanizmalar, hem nöronların hem de sinaptik bağlantıların geri dönüşü olmayan bir şekilde zarar görmesine yol açar **(Tzioras ve ark., 2019).**

Ayrıca, beyindeki inflamatuar süreçler, oksidatif stres ve demir dishomeostazı da hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynar **(Breijyeh ve Karaman, 2020; Greig ve ark., 2004).** Mikrogliyal aktivasyon ve sinaptik hasar, hastalığın ilerleyişini daha da hızlandırabilir **(Heneka ve ark., 2015).**

Dünya genelinde, 2020 yılı itibariyle 50 milyon kişi Alzheimer hastalığı tanısı almıştır ve bu sayının 2050 yılında 152 milyona ulaşması beklenmektedir **(Breijyeh ve Karaman, 2020).** AH vakalarının %90’ı 65 yaşın üzerindeki bireylerde ortaya çıkmaktadır, ancak erken başlangıçlı vakalar (30-60 yaş aralığı) da toplam vakaların %10’unu oluşturur **(Alzheimer's Disease Fact Sheet, 2021; Mendez, 2012).** Kadınlar, erkeklere göre daha sık etkilenmektedir. Bunun, kadınların daha uzun yaşam süreleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir **(Burns ve Iliffe, 2009).**

AH, aynı zamanda dünya çapında yedinci önde gelen ölüm nedenidir ve yıllık ekonomik maliyeti 1 trilyon ABD dolarını aşmaktadır **(The top 10 causes of death, 2024).** Hastalığın toplumsal maliyetleri, bakım giderleri, işgücü kaybı ve bireysel ekonomik etkilerle birlikte hızla artmaktadır **(El-Hayek ve ark., 2019).**

BELİRTİLER VE SEMPTOMLAR

Alzheimer hastalığının belirtileri ve semptomları, genellikle ilerleyici bir model izleyerek hafif, orta ve ileri olmak üzere üç aşamada incelenir:

Erken Aşama

Hastalığın ilk evresinde, bireylerde hafıza ile ilgili sorunlar, genellikle kısa süreli hafızada bozulma şeklinde başlar. Yeni bilgileri öğrenme ve hatırlama becerilerindeki azalma, günlük yaşam aktivitelerinde aksamalara yol açabilir. Bu evrede ayrıca ilgisizlik, depresyon ve bazı yönetsel işlevlerde zorluklar da gözlemlenebilir **(Bäckman ve ark., 2004; Deardorff ve Grossberg, 2019).**

Orta Aşama

Bu evrede, semptomlar belirgin hale gelir ve bireyin bağımsızlığı ciddi şekilde azalır. Dil becerilerinde bozulmalar, nesneleri isimlendirmede zorlanma ve basit kelimeleri unutma gibi sorunlar görülür. Hafıza kaybı, yakın akrabaları tanıyamama boyutuna ulaşabilir. Ayrıca, yön bulma zorluğu ve davranış bozuklukları, bu dönemde yaygın olarak görülmektedir **(Förstl ve Kurz, 1999; Frank, 1994).**

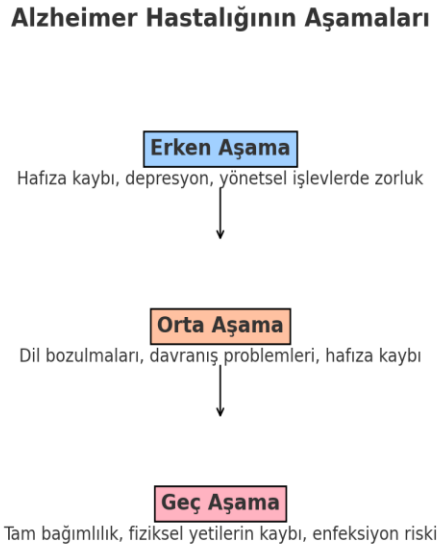
Geç Aşama

Hastalığın ileri evresinde, birey tam bağımlı hale gelir. Konuşma yetisi neredeyse tamamen kaybolur ve birey yalnızca basit kelimeler ya da seslerle iletişim kurabilir. Fiziksel yetiler de ciddi şekilde azalır; yeme, yutma ve hareket etme gibi temel aktivitelerde tamamen yardıma bağlı hale gelinir. Bu aşamada genellikle enfeksiyonlar veya genel zayıflık nedeniyle ölüm meydana gelir **(Mashour ve ark., 2019).**

Alzheimer'ın Nedenleri ve Risk Faktörleri

Alzheimer hastalığının kesin nedenleri tam olarak anlaşılmamıştır, ancak hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. En yaygın genetik risk faktörü, apolipoprotein E (APOE)

geninin APOEε4 alelidir. Bu genin varyantını taşıyan bireylerde Alzheimer hastalığı gelişme riski 3 ila 15 kat daha fazladır **(Long ve Holtzman, 2019;**



Şekil 1. Alzheimer Hastalığının Aşamaları

National Institute on Aging, 2021). Genetik faktörlere ek olarak, ileri yaş, hipertansiyon, diyabet, depresyon ve kafa travması gibi çevresel etmenler de hastalık riskini artırır **(Knopman ve ark., 2021).**

Biyolojik açıdan, Alzheimer hastalığı beynin nöroinflamasyon ve oksidatif stres süreçlerinden etkilenir. Bu süreçler, beta-amiloid plakları ve tau protein birikimlerinin artmasına katkı sağlar. Nöronlar arasındaki iletişim yolları bu birikimlerden etkilenerek sinir hücrelerinin ölmesine ve sinaptik bağlantıların zayıflamasına neden olur **(National Institute on Aging, 2022; Alzheimer's disease – Causes, 2023).** Aile geçmişi ve genetik faktörler kadar çevresel etmenlerin etkisi de kritik bir rol oynamaktadır. Ayrıca, beyin travmaları, yetersiz fiziksel aktivite ve sosyal izolasyon gibi durumlar hastalığın ilerlemesini hızlandırabilir.

GENETİK FAKTÖRLER

APOEε4 Aleli: Alzheimer hastalığı için en güçlü genetik risk faktörüdür ve beynin beta-amiloid temizleme kapasitesini etkileyerek plak birikimine neden olur **(Long ve Holtzman, 2019; National Institute on Aging, 2021).**

Ailesel Alzheimer Hastalığı: Vakaların %1-2'si otozomal dominant bir şekilde kalıtılır. Bu hastalık türü genellikle erken başlangıçlıdır ve APP, PSEN1, ve PSEN2 gen mutasyonları ile ilişkilidir **(Kim, 2018).**

Diğer Genetik Etkiler: Genetik varyantlar, hastalığın ortaya çıkışınaa ve ilerlemesine farklı derecelerde katkıda bulunabilir. Örneğin, TREM2 gen mutasyonları, mikroglial işlevi etkileyerek nöroinflamasyonu artırabilir ve hastalığın ilerlemesine neden olabilir **(Carmona ve ark., 2018).**

Çevresel ve Biyolojik Faktörler

İleri Yaş: Alzheimer hastalığı, genellikle 65 yaşından sonra başlar. Yaşlanma, beyindeki biyolojik süreçlerin yavaşlamasına ve beta-amiloid birikiminin artmasına neden olur **(Burns ve Iliffe, 2009).**

Kronik Hastalıklar: Hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler hastalıklar, Alzheimer riskini artırır. Bu durumlar, serebral kan akışını bozarak beyindeki oksijen seviyelerini azaltabilir **(Patterson ve ark., 2008; Rosendorff ve ark., 2007).**

Kafa Travması: Geçmişte kafa travması geçiren bireylerde Alzheimer hastalığı riski daha yüksektir. Bu durum, beyin dokusunda hasara ve inflamasyona neden olabilir **(Knopman ve ark., 2021).**

Depresyon: Özellikle yaşlı bireylerde, depresyon ile Alzheimer hastalığı arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur. Depresyon, bilişsel işlevleri olumsuz etkileyebilir ve nöroinflamasyonu artırabilir **(Yu ve ark., 2020).**

Biyolojik Mekanizmalar

Beta-Amiloid ve Tau Proteinleri: Alzheimer hastalığı, beta-amiloid plaklarının ve tau protein yumaklarının anormal birikimi ile karakterizedir. Bu proteinler, sinir hücreleri arasındaki iletişimi bozar ve nöronal ölüm sürecini hızlandırır **(Alzheimer's disease – Causes, 2023; Tzioras ve ark., 2019).**

Nöroinflamasyon: Mikroglial hücrelerin aşırı aktivasyonu, beyinde kronik inflamasyon süreçlerini tetikler ve nöronal dejenerasyonu artırır **(Greig ve ark., 2004).**

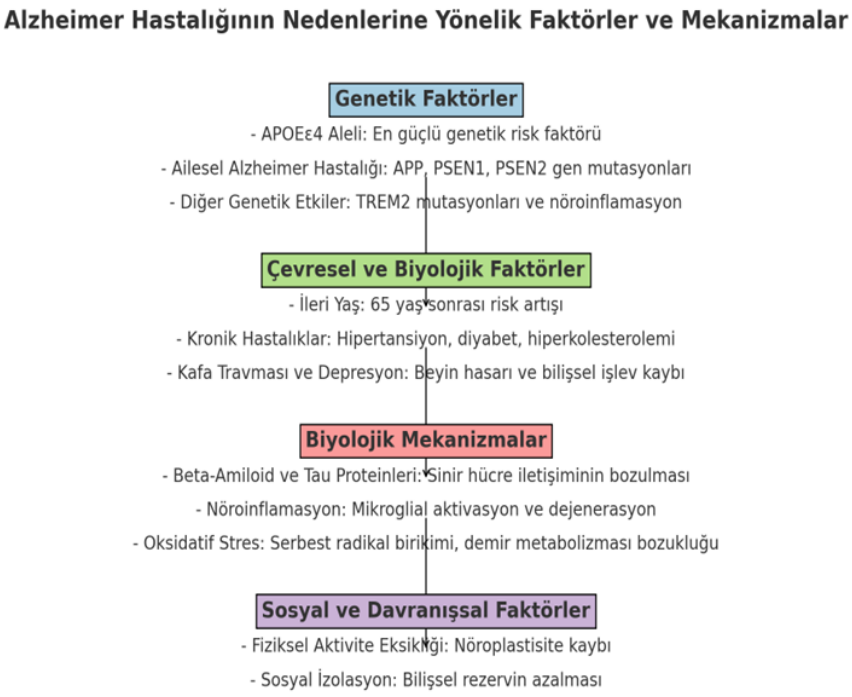
Oksidatif Stres: Serbest radikallerin aşırı birikimi, nöronal hasara yol açar ve Alzheimer hastalığının ilerlemesine katkıda bulunur. Beyindeki demir metabolizmasının bozulması, bu süreci daha da şiddetlendirir **(Breijyeh ve Karaman, 2020).**

Hormonlar ve Metabolik Faktörler: Menopoz sonrası kadınlarda *östrojen seviyelerindeki düşüş,* Alzheimer riskini artırabilir. Aynı şekilde, insülin direnci ve obezite, serebral metabolizmayı olumsuz etkileyebilir **(Simon ve ark., 2018; Chen ve ark., 2020).**

Sosyal ve Davranışsal Faktörler

Fiziksel Aktivite Eksikliği: Düzenli fiziksel aktivitenin olmaması, beyindeki nöroplastisiteyi azaltabilir ve Alzheimer riskini artırabilir **(Farina ve ark., 2014).**

Sosyal İzolasyon: Yalnızlık ve sosyal katılım eksikliği, bilişsel rezervin azalmasına ve demans belirtilerinin daha erken ortaya çıkmasına neden olabilir **(Viña ve Sanz-Ros, 2018).**



Şekil 2. Alzheimer Hastalığının Nedenleri

Tedavi Yöntemleri ve Yönetim

Alzheimer hastalığının tedavisi, semptomları yönetmeye ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik farmakolojik ve psikososyal müdahaleleri içerir. Hastalığı tamamen iyileştiren bir tedavi henüz bulunmamış olmakla birlikte, mevcut

yaklaşımlar semptomları hafifletmek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için tasarlanmıştır.

Farmakolojik Müdahaleler

Kolinerjik Tedavi: Alzheimer hastalığında *asetilkolin seviyelerindeki azalmayı hedefleyen ilaçlar* kullanılmaktadır. Donepezil, rivastigmin ve galantamin gibi kolinesteraz inhibitörleri, hafif ve orta şiddetteki Alzheimer semptomlarını hafifletmede etkilidir. Bu ilaçlar, sinir hücreleri arasındaki iletişimi desteklemek için beyindeki asetilkolin seviyelerini artırır **(McShane ve ark., 2019).**

Memantin: Orta ve ileri evre Alzheimer hastalığında kullanılan bir NMDA reseptör antagonisti olan memantin, glutamatın aşırı uyarılmasını engelleyerek sinir hücrelerini korur. Bu ilaç, bilişsel işlevleri ve günlük yaşam aktivitelerini destekler **(McShane ve ark., 2019).**

Anti-Amiloid Tedaviler: Beta-amiloid plaklarının birikimini azaltmaya yönelik ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır. Aducanumab gibi monoklonal antikorlar, amiloid plakları hedef alarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı amaçlar **(Shi ve ark., 2022).**

Psikososyal Müdahaleler

Bilişsel Stimülasyon: Hastaların bilişsel işlevlerini desteklemek için tasarlanmış aktiviteler, hafızayı ve problem çözme yeteneklerini geliştirmeyi hedefler. Bu yaklaşım, hastaların günlük yaşam aktivitelerine katılımını artırabilir **(Spector ve ark., 2003).**

Davranışsal Müdahaleler: Sorunlu davranışları yönetmeye yönelik terapiler, hastaların ve bakıcılarının yaşam kalitesini artırabilir. Örneğin, müzik terapisi ve sanatsal aktiviteler davranışsal semptomları hafifletmede etkili olabilir **(Abraha ve ark., 2017).**

Destek Grupları: Hasta ve bakıcılar için oluşturulan destek grupları, bilgi paylaşımı ve duygusal destek sağlamada önemli bir rol oynar.

Teşhis Yöntemleri

Alzheimer hastalığının teşhisi, genellikle klinik gözlemler, görüntüleme teknikleri ve nöropsikolojik testlerin bir kombinasyonu ile yapılır. Kesin tanı, yalnızca otopsi ile histopatolojik inceleme sonucunda konulabilse de, mevcut tanı yöntemleri hastalığın klinik özelliklerini belirlemek için yeterli bir temel

sunar **(Khan ve ark., 2020; Gauthreaux ve ark., 2020; Sachdev ve ark., 2014).**

Klinik Tanı

Alzheimer hastalığının tanısında ilk adım, kişinin tıbbi öyküsünü ve bilişsel durumunu değerlendirmektir. Hasta yakınlarından alınan bilgiler de sürece dâhil edilir. En az iki bilişsel alanda bozulma olması ve bu bozulmaların kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkiliyor olması gereklidir. Hafıza kaybı, genellikle en belirgin semptomdur ve buna dil-konuşma bozuklukları, yön bulma güçlüğü ve yürütücü işlevlerde azalma eşlik edebilir **(Arvanitakis ve ark., 2019; Mendez, 2006).** Bilişsel bozukluğun diğer nedenlerinin dışlanması, tanı için kritik bir aşamadır.

Görüntüleme Teknikleri

Beyin görüntüleme yöntemleri, Alzheimer hastalığının tanısını desteklemek ve diğer nörolojik bozuklukları ekarte etmek için kullanılır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT), beynin yapısal değişikliklerini gösterebilir. Özellikle *hipokampal atrofi*, Alzheimer hastalığının belirgin bir özelliğidir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) gibi işlevsel görüntüleme yöntemleri, metabolik aktivite ve kan akışı değişikliklerini değerlendirmek için kullanılır **(Jie ve ark., 2021).** PET taramaları, Alzheimer hastalığı ile ilişkili beta-amiloid plaklarının ve tau protein yumaklarının birikimini görselleştirmek için özel olarak geliştirilmiş *radyofarmasötiklerle* desteklenebilir **(Weller ve Budson, 2018; Silva ve ark., 2019).**

Nöropsikolojik Testler

Hafıza, dikkat, dil, problem çözme ve diğer bilişsel işlevleri değerlendirmek için çeşitli nöropsikolojik testler uygulanır. *Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE)* ve *Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)*, klinik ortamda sıkça kullanılan testler arasındadır. Bu testler, bilişsel gerilemeyi tespit etmek ve hastalığın ilerlemesini izlemek için kullanılır **(Papadakis ve ark., 2021).** Daha kapsamlı nöropsikolojik test bataryaları, hastalığın erken evrelerini ve hafif bilişsel bozuklukları (MCI) daha hassas bir şekilde tespit edebilir **(Tombaugh ve McIntyre, 1992; Pasquier, 1999).**

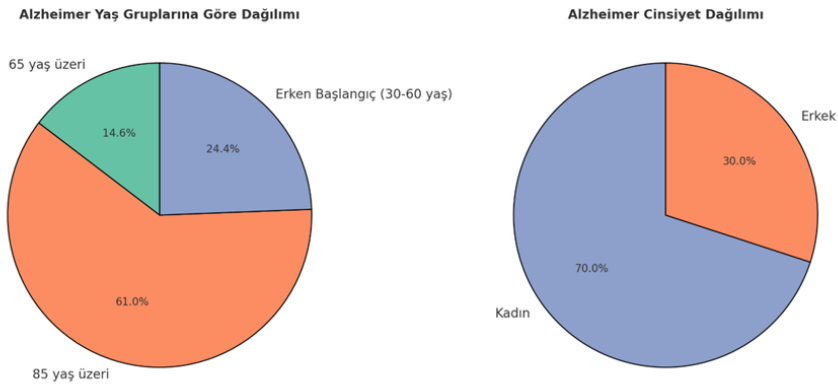
Alzheimer hastalığının teşhisi, klinik gözlemler ile biyokimyasal ve genetik testlerin entegre edilmesiyle daha kesin hale gelmektedir. Bununla birlikte, tanı sürecinin her aşamasında multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesi, hem hastaların hem de ailelerin doğru bir şekilde bilgilendirilmesi açısından önemlidir.

Epidemiyoloji ve Toplumsal Etkiler

Hastalığın Yaygınlığı

Alzheimer hastalığı, dünya genelinde demans vakalarının %60-70'ini oluşturarak en yaygın demans türü olarak kabul edilmektedir **(Dementia Fact Sheet, 2023; Simon ve ark., 2018).** 2020 yılı itibariyle dünya çapında 50 milyon kişiye Alzheimer hastalığı tanısı konmuşken, bu sayının 2050 yılına kadar 152 milyona ulaşması beklenmektedir **(Breijyeh ve Karaman, 2020; El-Hayek ve ark., 2019).** Alzheimer hastalığı genellikle ileri yaş gruplarında görülür. 65 yaş üzerindeki bireylerin yaklaşık %6'sı hastalıktan etkilenirken, 85 yaş üzerindeki bireylerde bu oran %25-30'a kadar çıkmaktadır **(Burns ve Iliffe, 2009).**

Kadınların, Alzheimer hastalığına erkeklerden daha sık yakalandığı gözlemlenmiştir. Bunun temel nedenleri arasında kadınların daha uzun yaşam süreleri ve hormonal değişikliklerin etkisi yer alabilir. Hastalık, çoğunlukla 65 yaş üzerindeki bireylerde ortaya çıksa da, erken başlangıçlı Alzheimer vakaları (30-60 yaş aralığı) toplam vakaların yaklaşık %10'unu oluşturur **(National Institute on Aging, 2021; Mendez, 2012).**



Şekil 3. Alzheimer'ın yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

EKONOMİK MALİYETLER

Alzheimer hastalığı, bireyler ve toplumlar için büyük bir ekonomik yük

oluşturmaktadır. Hastalıkla ilişkili doğrudan maliyetler, sağlık hizmetleri, bakım hizmetleri ve ilaç tedavilerini içerirken, dolaylı maliyetler üretkenlik kaybı, aile bireylerinin gayri resmi bakıcılık faaliyetleri ve sosyal maliyetleri içermektedir **(El-Hayek ve ark., 2019; Tahami Monfared ve ark., 2022).**

2020 itibariyle, Alzheimer hastalığının dünya çapındaki yıllık maliyeti yaklaşık 1 trilyon ABD doları olarak hesaplanmıştır. Bu maliyetin, artan vaka sayıları ile 2050 yılına kadar üç katına çıkacağı tahmin edilmektedir **(Breijyeh ve Karaman, 2020; El-Hayek ve ark., 2019).** Amerika Birleşik Devletleri'nde, yalnızca gayri resmi bakıcılık hizmetlerinin yıllık maliyeti 234 milyar ABD dolarını aşmaktadır **(Tahami Monfared ve ark., 2022).**

Bakım Hizmetleri

Alzheimer hastalığı olan bireylerin, hastalığın ilerlemesiyle birlikte artan bir şekilde yardıma ihtiyaç duymaları, bakım hizmetlerinin önemini artırmaktadır. Erken ve orta evrelerde, bireylerin ev ortamında bakımı mümkün olabilirken, ileri evrede profesyonel bakım hizmetlerine ihtiyaç duyulabilir. Bakım hizmetleri, bireylerin yaşam kalitesini artırırken, aile üyeleri üzerindeki bakım yükünü hafifletebilir **(Demirbas ve ark., 2023; MetLife, 2006).**

Bakıcılar, Alzheimer hastalığının ilerleyen evrelerinde fiziksel, psikolojik ve ekonomik zorluklarla karşılaşabilmektedir. Bu durum, bakıcıların stres düzeylerinin artmasına ve sağlık sorunları yaşamasına neden olabilir. Psikososyal destek ve eğitim programları, bakıcıların yükünü azaltmada etkili olabilir **(Ritchie ve Lovestone, 2002; Brodaty ve Hadzi-Pavlovic, 1990).**

Toplumsal Etkiler

Alzheimer hastalığı, yalnızca bireyleri değil, aileleri ve genel olarak toplumu da etkileyen bir durumdur. Hastalığın ilerleyen evrelerinde bireylerin tam bağımlı hale gelmesi, ailelerin günlük yaşam düzenlerini değiştirmelerine neden olabilir. Bu durum, işgücü kaybı ve sosyal izolasyon gibi etkilerle toplumsal maliyetleri artırabilir.

Toplumlar, Alzheimer hastalığına yönelik farkındalık programları, araştırma yatırımları ve bakım hizmetlerine erişimin artırılması gibi önlemlerle bu yükü hafifletebilir. Alzheimer hastalığı, yalnızca bir sağlık sorunu değil, aynı zamanda sosyal ve ekonomik bir meydan okuma olarak ele alınmalıdır.

ALZHEIMER ARAŞTIRMALARI VE GELECEK PERSPEKTİFLER

Yeni Tedavi Yöntemleri

Alzheimer hastalığının tedavisinde son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Amiloid beta ve tau proteinlerini hedef alan immünoterapiler, hastalığın patofizyolojik mekanizmalarını durdurmayı veya yavaşlatmayı amaçlamaktadır. FDA tarafından onaylanan ilk anti-amiloid ilaç olan aducanumab, beta-amiloid plaklarını temizleme yeteneği ile dikkat çekmiştir. Ancak, etkinliği ve yan etkileri konusundaki tartışmalar devam etmektedir **(Shi ve ark., 2022; Vaz ve ark., 2022).**

Lecanemab ve donanemab gibi diğer immünoterapiler, beta-amiloid birikimlerini temizlemekte benzer başarılar göstermiştir. Ayrıca, bu ilaçların daha erken hastalık evrelerinde kullanıldığında daha etkili olduğu düşünülmektedir **(Marsool ve ark., 2023; FDA, 2024).** Bununla birlikte, bu tedavilerin potansiyel yan etkileri, özellikle perivasküler boşluklar (amiloid ile ilişkili görüntüleme anormallikleri - ARIA), daha fazla araştırma gerektirmektedir **(FDA, 2023).**

Biyobelirteçler

Alzheimer hastalığının erken tanı ve izleminde biyobelirteçler giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Amiloid beta, tau proteinleri ve nörofilament hafif zincir (NfL) gibi biyobelirteçler, hastalığın teşhisi ve ilerlemesinin izlenmesi için kullanılabilir **(Weller ve Budson, 2018).** Özellikle, kan bazlı biyobelirteçlerin geliştirilmesi, daha invaziv yöntemlere olan ihtiyacı azaltabilir ve teşhis sürecini kolaylaştırabilir **(Cheng ve ark., 2017).**

Beyin görüntüleme teknikleri, biyobelirteçlerin görselleştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) taramaları, amiloid plaklar ve tau protein yumaklarının varlığını doğrudan tespit edebilirken, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ise yapısal ve işlevsel beyin değişikliklerini değerlendirmek için kullanılmaktadır **(Silva ve ark., 2019).**

Yenilikçi Yaklaşımlar

Alzheimer tedavisinde yenilikçi yaklaşımlar, hastalığın ilerlemesini durdurmaya yönelik multidisipliner stratejilerden oluşmaktadır:

- **Gen Terapisi:** APP, PSEN1 ve PSEN2 gibi gen mutasyonlarını hedef alan gen terapisi yöntemleri, genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığın önlenmesine yardımcı olabilir **(Kim, 2018).**

- **Odaklanmış Ultrason:** Kan-beyin bariyerini geçerek ilaçların beyine ulaşmasını sağlayan odaklanmış ultrason teknolojisi, Alzheimer hastalığında yeni bir ilaç dağıtım yöntemi olarak araştırılmaktadır **(Scott ve Klaus, 2024).**

- **Nöroinflamasyon Tedavileri:** Mikroglial hücrelerin aktivitesini düzenleyen ilaçlar, beyin inflamasyonunu azaltmayı ve nöronal hasarı önlemeyi hedeflemektedir **(Greig ve ark., 2004).**

- **Yaşam Tarzı Müdahaleleri:** Fiziksel egzersiz, sağlıklı diyetler (örneğin Akdeniz diyeti) ve sosyal etkileşim, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada ve yaşam kalitesini artırmada etkili olmaktadır **(Farina ve ark., 2014; Viña ve Sanz-Ros, 2018).**

Gelecek Perspektifler

Gelecekte, Alzheimer tedavisinde bireysel tıp yaklaşımları büyük önem taşıyacaktır. Genetik profil, yaşam tarzı ve biyobelirteçlere dayalı bireysel tedavi planları, tedavi etkinliğini artırabilir ve yan etkileri en aza indirebilir. Ayrıca, yapay zeka ve makine öğrenimi algoritmalarının, Alzheimer teşhis ve tedavisinde kullanılma potansiyeli büyüktür **(Li ve ark., 2023).**

Araştırma yatırımları ve küresel işbirlikleri, Alzheimer hastalığı ile mücadelede kritik öneme sahiptir. ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin Alzheimer Araştırma Programı'na ayrılan 3,98 milyar dolar bütçe ve Avrupa Birliği'nin demans araştırmalarına sağladığı 570 milyon Euro'luk destek, bu alandaki çalışmaların hızlanmasına katkı sağlamaktadır **(Bertagnolli, 2024; Horizon Europe, 2024).**

Özetle, Alzheimer hastalığı ile ilgili araştırmalar, tedavi ve önleme stratejilerinde umut verici ilerlemeler sunmaktadır. Ancak, bu hastalığın karmaşıklığı, daha geniş çaplı çalışmalar ve yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

SONUÇ

Alzheimer hastalığı, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, toplumda giderek artan bir yük oluşturan karmaşık bir nörodejeneratif hastalıktır. Mevcut tedaviler semptomları hafifletmeye odaklanırken, hastalığı tamamen iyileştirebilecek bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Bununla

birlikte, immünoterapiler, biyobelirteçler ve bireysel tıp gibi yenilikçi yaklaşımlar, erken tanı ve daha etkili tedavi seçenekleri sunma potansiyeline sahiptir. AH ile mücadelede disiplinler arası iş birliği ve uzun vadeli araştırmalar, hem hastalığın etkilerini azaltmak hem de hastaların yaşam kalitesini artırmak için kritik öneme sahiptir.

REFERANSLAR

Abraha, I., Rimland, J. M., Trotta, F. M., Dell'Aquila, G., Cruz-Jentoft, A., Petrovic, M., et al. (March 2017). Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. *BMJ Open, 7*(3), e012759.

Alzheimer's Disease Fact Sheet. National Institute on Aging. Archived from the original on 23 March 2022. Retrieved 23 March 2022.

Alzheimer's Disease Fact Sheet. National Institute on Aging. Archived from the original on 24 January 2021. Retrieved 25 January 2021.

Alzheimer's disease – Causes. National Health Service (NHS). (24 April 2023). Archived from the original on 29 September 2020. Retrieved 10 July 2023.

Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (22 October 2019). Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA, 322*(16), 1589–1599.

Bäckman, L., Jones, S., Berger, A. K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (September 2004). Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine, 256*(3), 195–204.

Bertagnolli, M. M. (5 August 2024). Fiscal Year 2026 NIH Professional Judgment Budget for Alzheimer's Disease and Related Dementias Research: Advancing Progress in Dementia Research. *US National Institutes of Health*. Retrieved 23 September 2024.

Breijyeh, Z., & Karaman, R. (December 2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules, 25*(24), 5789.

Brodaty, H., & Hadzi-Pavlovic, D. (September 1990). Psychosocial effects on carers of living with persons with dementia. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 24*(3), 351–361.

Burns, A., & Iliffe, S. (February 2009). Alzheimer's disease. *BMJ, 338*, b158.

Carmona, S., Zahs, K., Wu, E., Dakin, K., Bras, J., & Guerreiro, R. (August 2018). The role of TREM2 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *The Lancet Neurology, 17*(8), 721–730.

Chen, Y., Zhang, J., Zhang, T., Cao, L., You, Y., Zhang, C., et al. (March 2020). Meditation treatment of Alzheimer disease and mild cognitive impairment: A protocol for systematic review. *Medicine, 99*(10), e19313.

Cheng, Y. W., Chen, T. F., & Chiu, M. J. (16 February 2017). From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 13*, 491–498.

Dementia Fact Sheet. World Health Organization. (15 March 2023). Retrieved 10 July 2023.

Deardorff, W. J., & Grossberg, G. T. (2019). Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. *Psychopharmacology of Neurologic Disease*. *Handbook of Clinical Neurology, 165*, 5–32.

Demirbas, M., Hahn-Pedersen, J. H., & Jørgensen, H. L. (August 2023). Comparison Between Burden of Care Partners of Individuals with Alzheimer's Disease Versus Individuals with Other Chronic Diseases. *Neurology and Therapy, 12*(4), 1051–1068.

El-Hayek, Y. H., Wiley, R. E., Khoury, C. P., Daya, R. P., Ballard, C., Evans, A. R., et al. (2019). Tip of the Iceberg: Assessing the Global Socioeconomic Costs of Alzheimer's Disease and Related Dementias and Strategic Implications for Stakeholders. *Journal of Alzheimer's Disease, 70*(2), 323–341.

FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Press release). (2 July 2024). Archived from the original on 2 July 2024. Retrieved 2 July 2024.

FDA Converts Novel Alzheimer's Disease Treatment to Traditional Approval. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Press release). (6 July 2023). Retrieved 6 July 2023.

Farina, N., Rusted, J., & Tabet, N. (January 2014). The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: a systematic review. *International Psychogeriatrics, 26*(1), 9–18.

Förstl, H., & Kurz, A. (1999). Clinical features of Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 249*(6), 288–290.

Frank, E. M. (September 1994). Effect of Alzheimer's disease on communication function. *Journal of the South Carolina Medical Association, 90*(9), 417–423.

Gauthreaux, K., Bonnett, T. A., Besser, L. M., Brenowitz, W. D., Teylan, M., Mock, C., et al. (May 2020). Concordance of Clinical Alzheimer Diagnosis and Neuropathological Features at Autopsy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 79*(5), 465–473.

Greig, N. H., Mattson, M. P., Perry, T., Chan, S. L., Giordano, T., Sambamurti, K., et al. (December 2004). New therapeutic strategies and drug candidates for neurodegenerative diseases: p53 and TNF-alpha inhibitors, and GLP-1 receptor agonists. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1035*(1), 290–315.

Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., et al. (April 2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology, 14*(4), 388–405.

Jie, C. V., Treyer, V., Schibli, R., & Mu, L. (January 2021). Tauvid: The First FDA-Approved PET Tracer for Imaging Tau Pathology in Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals, 14*(2), 110.

Kim, J. H. (December 2018). Genetics of Alzheimer's Disease. *Dementia and Neurocognitive Disorders, 17*(4), 131–136.

Li, Q., Yang, X., Xu, J., Guo, Y., He, X., Hu, H., et al. (February 2023). Early prediction of Alzheimer's disease and related dementias using real-world electronic health records. *Alzheimer's & Dementia, 19*(8), 3506–3518.

Marsool, M. D., Prajjwal, P., Reddy, Y. B., Marsool, A. D., Lam, J. R., & Nandwana, V. (May 2023). Newer modalities in the management of Alzheimer's dementia along with the role of aducanumab and lecanemab in the treatment of its refractory cases. *Disease-a-Month, 69*(5), 101547.

Mashour, G. A., Frank, L., Batthyany, A., Kolanowski, A. M., Nahm, M., Schulman-Green, D., et al. (August 2019). Paradoxical lucidity: A potential paradigm shift for the neurobiology and treatment of severe dementias. *Alzheimer's & Dementia, 15*(8), 1107–1114.

McShane, R., Westby, M. J., Roberts, E., Minakaran, N., Schneider, L., Farrimond, L. E., et al. (March 2019). Memantine for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, 3*(3), CD003154.

Mendez, M. F. (2006). The accurate diagnosis of early-onset dementia. *International Journal of Psychiatry in Medicine, 36*(4), 401–412.

Mendez, M. F. (November 2012). Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD. *Archives of Medical Research, 43*(8), 677–685.

Papadakis, M. A., McPhee, S. J., & Rabow, M. W. (2021). Current medical diagnosis & treatment (60th ed.). New York: McGraw Hill.

Patterson, C., Feightner, J. W., Garcia, A., Hsiung, G. Y., MacKnight, C., & Sadovnick, A. D. (February 2008). Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ, 178*(5), 548–556.

Ritchie, K., & Lovestone, S. (November 2002). The dementias. *The Lancet, 360*(9347), 1759–1766.

Rosendorff, C., Beeri, M. S., & Silverman, J. M. (2007). Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease. *The American Journal of Geriatric Cardiology, 16*(3), 143–149.

Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., et al. (September 2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry, 183*(3), 248–254.

Study reveals how APOE4 gene may increase risk for dementia. National Institute on Aging. (16 March 2021). Archived from the original on 17 March 2021. Retrieved 17 March 2021.

Tahami Monfared, A. A., Byrnes, M. J., White, L. A., & Zhang, Q. (February 2022). The Humanistic and Economic Burden of Alzheimer's Disease. *Neurology and Therapy, 11*(2), 525–551.

Tackenberg, C., Kulic, L., & Nitsch, R. M. (2020). Familial Alzheimer's disease mutations at position 22 of the amyloid β-peptide sequence differentially affect synaptic loss, tau phosphorylation, and neuronal cell death in an ex vivo system. *PLOS ONE, 15*(9), e0239584.

The MetLife study of Alzheimer's disease: The caregiving experience (PDF). MetLife Mature Market Institute. (August 2006). Archived from the original (PDF) on 8 January 2011. Retrieved 5 February 2011.

Todd, S., Barr, S., Roberts, M., & Passmore, A. P. (November 2013). Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 28*(11), 1109–1124.

Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (September 1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society, 40*(9), 922–935.

Tzioras, M., Davies, C., Newman, A., Jackson, R., & Spires-Jones, T. (June 2019). APOE at the interface of inflammation, neurodegeneration, and pathological protein spread in Alzheimer's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology, 45*(4), 327–346.

Vaz, M., Silva, V., Monteiro, C., & Silvestre, S. (2022). Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities. *Clinical Interventions in Aging, 17*, 797–810.

Viña, J., & Sanz-Ros, J. (October 2018). Alzheimer's disease: Only prevention makes sense. *European Journal of Clinical Investigation, 48*(10), e13005.

Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, *7*, 1161.

Yu, J. T., Xu, W., Tan, C. C., Andrieu, S., Suckling, J., Evangelou, E., et al. (November 2020). Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 91*(11), 1201–1209.

Zhang, Q., He, X., Yang, H., & Zhou, X. (February 2023). Alzheimer's disease: New approaches for diagnosis and treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports, 23*(2), 101–113.

Pulmoner hipertansiyon hastaları ve gebelik

Volkan DOĞAN

Doç.Dr.; Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD drvolkandogan@hotmail.com ORCID No: 0000-0003-1836-2846

ÖZET

Gebelikle beraber fizyolojik değişlikler meydana gelir. Bunlardan bazıları: plazma hacminde artış, sistemik vasküler rezistansta (SVR) düşme, kardiyak outputta (KO) artış, pulmoner vasküler rezistansta (PVD) düşmedir. KO'daki artış, PVD'daki düşme ile dengelendiği için ortalama pulmoner arter basıncında (oPAB) değişiklik olmaz. Pulmoner hipertansiyon (PH) hastalarında ise, pulmoner vaskülopati nedeniyle PVD zaten yüksektir ve fizyolojik değişikliklere uyum sağlamaları daha zor olur. Normalde KO artışına bağlı olarak PVD düşmesi gerekirken gebe PH olgularında bu olmaz. Yüksek plazma hacmi, artmış KO ve PVD, sağ ventrikül (SaV) üzerindeki yükü artırır. Ayrıca PVD/SVD oranındaki artış da SaV iskemisine neden olur. Sonuç olarak SaV yetmezliği gelişir. Ayrıca SaV dilatasyonu sol ventrikül fonksiyonunda da bozukluğa neden olur ve sonunda kalp yetmezliği gelişir. Bunlara ek olarak; doğum sırasında ve sonrasında ani volüm değişikliği, hipoksi, asidoz gibi nedenler de morbidte ve mortaliteyi artırır (1).

Anahtar Kelimeler – Pulmoner Hipertansiyon, Gebelik

GİRİŞ

Gebe PH olgularında ilk dönem çalışmalarında anne ölümleri %56, yenidoğan ölümleri ise %13 gibi yüksek rakamlar raporlanmıştır (2). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, gebe ve fetal kayıp oranları hala yüksek olsa da, iyileşme vardır. örneğin prospektif bir çalışma olan ROPAC çalışmasında, anne ölümü %5,2, fetal- yenidoğan .lümü %9,3 ve gelişme geriliği %13,8 olarak bulunmuştur. Anne ölümlerinin hepsi doğum sonrası olmuştur. Gebelik sonlandırma oranı %4'tür (3). Yakın tarihli bir meta analizde tahmini anne ölüm oranı 11,5 (%95 CI; 7,6-17,2) (%81,6'sı doğum sonrası), fetal kayıp ise 12,6 (%95 CI; 7,8-19,9) bulunmuştur. Gebelik sonlandırma oranı ise %18'dir. Mortalite, sezaryen ile, normal doğuma g.re daha yüksek bulunmuştur (4). Bu çalışma sonuçlarına göre, anne ölümü, fetal gelişme geriliği ve fetal kayıp riskleri devam etmekle beraber, önceki dönemlere göre özellikle gebe mortalitesinde düşme vardır. Bunun sebepleri, hastaların daha erken tanı alması, multidisipliner takip yapılması, tedavideki gelişmeler ve çalışmadaki gebelik sonlandırma oranlarından da anlaşıldığı gibi , ağır olgularda gebeliğin erken sonlandırılmasıdır. Güncel .alışmalardaki düşen anne .lüm oranları, yeni ESC/ERS rehberini de etkilenmiş görünmektedir. 2015 rehberinde 'PAH olgularının gebe kalmaması önerilir' şeklinde I-C öneride bulunurken (5), 2022 rehberinde öneriler ve gebelere ayrılan bölüm genişletilmiştir (6) (Tablo 1).

Öncekine benzer şekilde PAH hastası doğurgan kadınların gebe kalmaması önerilirken, en önemli fark bu rehberde IC öneri olarak 'Gebelik düşünen veya gebe kalan PAH hastası kadınlara, genetik inceleme, ortak karar alma ve ihtiyaç halinde hasta ve yakınlarına psikolojik destek için, kısa süre içinde tecrübeli PH merkezlerinde görüşme ayarlanmalıdır.' önerisi mevcuttur.
Rehber metninde, yeterli kontrol altında olmayan, orta yüksek riskli, sağ kalp yetmezliği bulunan kadınlarda kötü sonuç olasılığı yüksek olması nedeniyle gebeliğin erkenden sonlandırılması önerilirken, iyi kontrol altında olan, düşük risk profilinde, istirahat halinde hemodinamisi normal veya normale yakın olan kadınlar için gebelik için açık kapı bırakılmıştır. Doğurgan yaştaki PH'lu kadınlarda korunma için tüm yöntemler kullanılabilir. Ancak bosentan kullanan olgularda, hormonal korunmanın etkinliği azalmaktadır.

Hasta, gebeliğin devamına karar verilirse (7, 8):

1. Multidisipliner bir ekip tarafından takip edilebileceği merkeze yönlendirilmelidir.
2. Yakın takip edilmeli ve hastanın takip sıklığı hastalık ağırlığına göre bireysel olarak karar verilmelidir.
3. Hipoksinin önlenmesi hem anne hem bebek sağlığı için önemlidir. Bu nedenle gebede hipoksemi varsa, oksijen desteği ile düzeltilmelidir.
4. Peripartum dönemde tromboza eğilim olduğu için eğer antikoagulan kullanılmıyorsa, proflaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin düşünülmelidir.
5. Volüm yükü fazla olan olgularda dikkatli diüretik kullanımı düşünülebilir. Diüretik olarak da furosemide tercih edilmelidir.
6. ERA, riociguat ve selexipag teratojenite potansiyelleri nedeniyle kesilmeli ve sınırlı kanıt olsa da, kalsiyum kanal blokerleri, PDE5 inhibitörleri, inhale/ iv/subkutan prostasiklin analogları tercih edilmelidir.
7. Planlı doğum yapılmalı. Ancak doğum yöntemi ile ilgili tartışma devam etmektedir. Son yıllardaki çalışmalarda, sezaryen doğumda mortalitenin daha yüksek olduğu görüldü. Entübasyon ve genel anestezi yerine epidural veya spinal-epidural anestezi tercih edilmelidir.
8. Doğum sonrası erken dönem bu hastalar için SaV yetmezliği gelişimi için riskli dönemdir. Bu nedenle doğum sonrası erken dönem bir süre yoğun bakımda takip edilmelidirler.

PAH hastası doğurganlık çağındaki kadınlar, tanı anında gebelikle ilgili riskler ve belirsizlikler hakkında bilgilendirilmelidir. Bu bilgilendirme, gebe kalmamaları yönünde öneri ve gerekli görülürse psikolojik desteği içermelidir.	I	C
PAH hastası doğurganlık çağındaki kadınlara bireysel ihtiyaçları dikkate alınarak, net anlaşılabilir korunma önerisinde bulunulması önerilir. PAH'da korunma başarısızlığının önemli sonuçları olacağının da farkında olunmalıdır.	I	C
Gebelik düşünen veya gebe kalan PAH hastası kadınlara, genetik inceleme, ortak karar alma ve ihtiyaç hâlinde hasta ve yakınlarına psikolojik destek için, kısa süre içinde tecrübeli PH merkezlerine başvurmaları sağlanmalıdır.	I	C
PAH hastası kadınların gebelik sonlandırma işlemlerinin PH merkezlerinde yapılması ve hasta ve yakınlarına psikolojik destek sağlanması önerilir.	I	C
Çocuk sahibi olmak isteyen PAH hastası kadınlara, evlat edinme ve gebelik öncesi genetik inceleme sonrasında taşıyıcı annelik düşünülebilir.	IIb	C
Pre-klinik çalışmalarda teratojenik potansiyelleri bildirildiği için, ERA ve riociguat kullanımı gebelikte önerilmez.	III	B

(1 Numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

KAYNAKLAR

1. Singh I, Horn E, Haythe J. Pulmonary Hypertension in Pregnancy.Clin Chest Med. 2021 Mar;42(1):91-99. doi: 10.1016/j. ccm.2020.10.006.

2.Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1650–1657.

3. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W,et al. ROPAC investigators. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2016 Sep;18(9):1119-28. doi: 10.1002/ejhf.594.

4. Jha N, Jha AK, Mishra SK, Sagili H. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Oct;253:108-116. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.028.

5. Gali. N, Humbert M, Vachi.ry JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016;37:67–119.

6.Humbert M, Kovacs G, Hoeper Marius M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on

rare respiratory diseases (ERN-LUNG). Eur Heart J . 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
7. Singh I, Horn E, Haythe J. Pulmonary Hypertension in Pregnancy. Clin Chest Med. 2021 Mar;42(1):91-99. doi: 10.1016/j. ccm.2020.10.006.
8. Mei JY, Channick RN, Afshar Y. Pregnancy and Pulmonary Hypertension: From Preconception and Risk Stratification Through Pregnancy and Postpartum. Heart Fail Clin. 2023 Jan;19(1):75-87.

Laboratuvar Uygulamalarında Akım Sitometri

Esra TEKCAN[1]

Şengül TURAL[2]

1- Dr; Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Akım Sitometri Laboratuvarı esrabkr@hotmail.com ORCID: 0000-0002-6953-9202

2- Doç Dr; Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD stural@omu.edu.tr ORCID: 0000-0002-8946-8165

ÖZET

Akım sitometri, izotonik süspansiyon içindeki hücrelerin lazer ışığı önünden tek tek geçirilmesi sonucu multiparametrik bir analiz sağlayan gelişmiş bir teknolojidir. Hücre popülasyonları; floresan veya ışık saçılım özelliklerine göre analiz edilebilir yada ayrılabilirler. Akım sitometrilerde, lazer ışınlarının hücreye çarpmasıyla birlikte ortaya çıkan saçılan ışınlar ve floresan ışınlar dedektörler tarafından saptanır. Bu elektriksel sinyaller, bir bilgisayar tarafından analiz edilen ve standart bir formatta veri dosyasına yazılan dijital sinyallere dönüştürülür. Akım sitometride çeşitli floresan reaktifler kullanılır. Bunlar, floresan olarak konjuge antikorları, DNA bağlayıcı boyaları, canlılık boyalarını, iyon indikatör boyalarını ve floresan ekspresyon proteinlerini içerir. Hücre boyutu, granülite, DNA/RNA içeriği, yüzey ve hücre içi reseptörler ve gen ifadesi gibi hücresel niteliklerin ölçümleri yapılabilir.

Akım sitometri, birden fazla çalışma alanı için uygun olan çok sayıda teknik ve uygulamaya sahiptir. İmmünoloji, moleküler biyoloji, bakteriyoloji, viroloji, hematoloji, kanser biyolojisi ve bulaşıcı hastalık takip alanlarında uygulamaları olan güçlü bir araçtır.

Anahtar Kelimeler – Akım sitometri, florokrom, antikor, lazer, floresan

GİRİŞ

Akım sitometri, hücre sayımı ve ayrıştırılmasından, hücre özelliklerini ve durumlarını belirlemeye kadar uzanan tek hücre düzeyinde hücresel özellik bilgilerini hızlı, verimli ve nicel olarak analiz etmek için biyomedikal araştırmalarda kullanılan en güçlü araçlardan biri haline gelmiştir (Li ve ark, 2021). Akım sitometri, hidrodinamik bir odaklanmayla hücre veya partiküllerin tek sıra halinde lazerler önünden geçerken hızla analiz edilmesini sağlayan bir teknolojidir. Bu genellikle daha yavaş akan bir akımın daha hızlı akan bir akım tarafından sınırlandırılması veya yeniden yönlendirilmesi olarak tarif edilir (Golden ve ark, 2012). Her partikül, görünür ışık saçılımı ve bir yada birden çok floresan parametresi için analiz edilir. Görünür ışık saçılımı, ışık kaynağının ekseni boyunca toplanan ve büyüklüğü temsil eden ileri saçılım (Forward scatter, FSC) ve hücrenin iç granülitesini temsil eden 90°'lik yana saçılım (SSC; side scatter) olmak üzere iki farklı yönde ölçülür (Li ve ark, 2021; Sun ve ark, 2021). Bu ışık saçılımı floresandan bağımsızdır, antikor ve boyaya gerek olmadan partikülün büyüklük ve granülütesi hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar (McKinnon , 2019). Analiz edilecek örnekler, floresan proteinlerin transfeksiyonu ve ekspresyonu (örn. Yeşil Floresan Protein, GFP), floresan boyalarla boyama (örn. Propidium İyodür, DNA) veya floresan olarak konjuge antikorlarla

(örn. CD19 FITC) boyama yoluyla floresan ölçümü için hazırlanır (McKinnon , 2019).

Akım sitometri, immünoloji, moleküler biyoloji, hematoloji, kanser biyolojisi, viroloji, ve bulaşıcı hastalık takibi gibi birçok disiplin için uygulamaları olan güçlü bir araçtır. Örneğin, bağışıklık sistemi ve bunun bulaşıcı hastalık ve kansere tepkisini inceleyen çalışmalarda çok etkilidir (Robinson ve ark, 2023). Lenf düğümleri, solid tümörler, dalak ve mukozal dokular gibi tek hücrelere ayrışabilen solid dokuların yanı sıra kan ve kemik iliğini oluşturan hücre popülasyonlarının eş zamanlı karakterizasyonu yapmaya olanak sağlar. Hücre popülasyonlarının analizine ek olarak, akım sitometri cihazı hücre ayırma (cell sorting) özelliğine sahipse, hücreleri daha fazla analiz için türlerine göre ayırabilmekte, süspansiyon karışımı içindeki sadece istenilen hücre grubunu ayrı bir çalışma tüpüne aktarabilmektedir (Robinson ve ark, 2023). Akım sitometri için kullanılan cihazlar gelişmeye devam ederek, boncuk analizi için tasarlanmış 96 kuyulu yükleyicilere sahip sistemler, mikroskopi ve akım sitometrini birleştiren sistemler ve kütle spektrometrisi ile akım sitometrini birleştiren sistemler gibi belirli amaçlar için tasarlanmış cihazlar gibi çoklu lazer sistemleri de yaygınlaşmıştır (Given, 2004).

Son birkaç yılda mevcut reaktiflerdeki artış, akım sitometride kullanılan parametrelerin sayısında yüksek bir artışa yol açmıştır. Tandem boyalar ve polimer boyalar gibi monoklonal antikorları konjuge etmek için kullanılan florokromlarda çarpıcı bir artış olmuştur. Ek olarak, mCherry, mBanana, mOrange, mNeptune, vb. gibi GFP'nin ötesinde transfeksiyon için kullanılan mevcut floresan proteinlerde bir artış olmuştur (Kremers ve ark, 2011). Florokromlar ve cihazlardaki bu ilerlemeler, 30'dan fazla parametre olasılığı olan çalışmalara imkan sağlamıştır (Kremers ve ark, 2011).

Akım sitometri çalışmasının son kısmı veri analizidir. Geleneksel iki parametreli histogram (nokta grafiği) kapılama ve analizi hala sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, parametre sayısındaki artış ve çalışmalardaki karmaşıklık, PCA, SPADE ve tSNE gibi daha yeni küme veri analizi algoritmalarının kullanılmasına yol açmaktadır. Bu gelişmiş veri madenciliği yöntemleri, artık akım sitometriden elde edilebilen yüksek boyutlu verilerden faydalı bilgilerin çıkarılmasına izin verir (Liu ve ark, 2020).

Akım sitometri, florokrom kimyası, monoklonal antikor, lazer, optik, elektronik, bilgisayar teknolojilerini birleştirerek hücrelerin ve partiküllerin çoğu fiziksel ve kimyasal özelliklerini, tek hücre seviyesinde araştırma imkanı sağlayan kompleks bir araçtır.

CİHAZLAR

Geleneksel Akım Sitometrileri

Geleneksel akım sitometrileri; Akışkan, optik ve elektronik olmak üzere üç sistemden oluşur (Flynn ve Gorry, 2019). Akışkan sistem, çalışma tüpündeki süspanse örneğin cihaz tarafından emilerek akımını sağlayan sistemdir. Akış kabini laminar akım oluşturur. Hava basıncı sayesinde ilerleyen partiküller kılıf solüsyonuyla karışmaz ve hidrodinamik odaklanma meydana gelir (Golden ve ark, 2012; Flynn ve Gorry, 2019). Akış kabininin şekli ve sıvının laminar akımı, partikülün lazer önünden tek sıra halinde geçişini sağlar (Givan, 2004). Optik sistem, numuneyi analiz etmek için kullanılan görünür ve floresan ışık sinyallerini üreten uyarma optiği (lazerler) ve toplama optiklerinden (PMT; Photomultiplier tubes ve fotodiyotlar) meydana gelir (Lawrence va ark, 2008). Optik filtreler belirli dalga boyunun altındaki veya üstündeki ışınların geçmesine izin veren yada engelleyen filtrelerdir. Bir dizi dikroik filtre, floresan ışığı belirli dedektörlere yönlendirir ve bandpass filtreler, ışığın dalga boylarını belirleyerek her bir florokromun saptanıp, ölçülebilmesi sağlanır. Daha spesifik olarak, dikroik filtreler, dalga boyu daha kısa yada daha uzun olan ışığı geçiren ve geçişine izin vermediği ışığı da bir açıyla yansıtan filtrelerdir (Givan, 2004). Örneğin, bir 450 Dikroik Long Pass Filtresi (DLP), 450 nm'den daha uzun dalga boyuna sahiptir ve daha kısa dalga boylarındaki ışığın geçişine izin vermez başka bir dedektöre gönderilmek üzere sektirir. Band Pass filtreler, belirli bir dalga boyundaki ışığın küçük bir aralığını algılar. 450/50 bandpass filtre, 450±25 (425/475) nm dalga boyundaki floresan ışığı dedektör tarafından okunmak üzere geçirir. Dedektörlerden gelen sinyaller; elektronik sistem tarafından, bilgisayarda okunabilen dijital sinyallere dönüştürmektedir (Lawrence va ark, 2008).

Multiple lazer sistemleri, genellikle 20 parametreye (FSC, SSC ve 18 floresan detektör) sahip cihazlarda ortaktır. Beş yada daha fazla lazer ve 30-50 parametre ile tanıtılan yeni cihaz platformları vardır, ancak bunlar daha az yaygındır. Geleneksel akım sitometrelerinde kullanılan lazerler 355 nm (ultraviyole), 405 nm (mor), 488 nm (mavi), 532 nm (yeşil), 552 nm (yeşil), 561 nm (yeşil/sarı), 640 nm (kırmızı) 'dir (Gru ve ark, 2023). Özel uygulamalar için ek lazer dalga boyları mevcuttur. Ek olarak, duyarlılığı artırmak amacıyla floresan tespiti için PMT'leri avalanche fotodiyotları (APD) ile değiştiren cihazlar da vardır (McKinnon, 2019).

Akustik Odaklama Sitometrileri

Bu sitometri, lazer sorgulaması için hücreleri daha iyi odaklamak için ultrasonik dalgalar kullanır. Akustik odaklama, daha yüksek miktarda örnek

girişi olanağı sağlar. Bu sitometre 4 adete kadar lazer ve 14 floresan kanalı kullanabilir (Piyasena ve ark, 2012).

Hücre Ayırıcı (Cell Sorting)

Geleneksel akım sitometrsinin özel bir türü, daha fazla analiz için numuneleri ayrıştırabilen ve toplayabilen hücre ayırıcı özelliktedir. Hücre ayırıcı akım sitometrileri, kullanıcının istenen parametreler için pozitif/negatif olan bir hücre veya parçacık popülasyonunu kapılayarak seçmesine, sonrasında ise bu seçilen hücrelerin bir toplama kabına yönlendirilmesine imkan sağlar. Hücre ayırıcı, numune akımını yüksek bir frekansta sallayarak hücreleri damlalar oluşturacak şekilde ayırır (Robinson ve ark, 2023; Givan, 2004). Ardından damlalara sonra pozitif/negatif bir yük verilir ve yüklerine göre belirli bir toplama kabına yönlendirildikleri metal saptırma plakalarından geçirilir. Toplama kapları tüpler, slaytlar veya plakalar olabilir (genellikle 96 yada 384 kuyucuklu). Lazer sorgulama noktasının bulunduğu yere göre farklılık gösteren iki tür hücre ayırıcı mevcuttur. Kuvars küvet ve “havada jet (jet-in-air)”. Kuvars küvet hücre ayırıcılar, sabit lazer hizalamasına sahiptir ve bir ayrılmaya hazırlanmaları daha kolaydır. "Havada jet" hücre ayırıcı lazerlerin günlük olarak hizalanması gerekir ve kurulumu daha zordur ancak küçük partikül tespiti için daha uyarlanabilirdir (Givan, 2004).

Görüntüleme Sitometreleri (Imaging flow cytometers, IFC)

Görüntüleme akım sitometreleri, geleneksel akım sitometrini floresan mikroskobu ile birleştirir. Bu, hem tek hücre hem de popülasyon düzeyinde morfoloji ve çok parametreli floresan için bir numunenin hızlı analizine izin verir (Barteneva ve ark, 2012). IFC, bir konfokal veya floresan mikroskobu gibi tek tek hücreler içindeki protein dağılımlarını izleyebilir, aynı zamanda bir akım sitometresi gibi çok sayıda hücreyi çalışabilir. Hücre sinyalizasyonu, ortak lokalizasyon çalışmaları, hücreden-hücreye etkileşimler, DNA hasarı ve onarımı gibi çoklu uygulamalarda ve büyük hücre popülasyonlarında floresan ekspresyonu ile hücresel konumu koordine edebilmesi gereken herhangi bir uygulamada özellikle yararlıdır (Barteneva ve ark, 2012).

Kütle Sitometrileri

Kütle sitometreleri, uçuş süresi (time-of-flight) kütle spektrometrisini ve akım sitometrini birleştirir. Hücreler, floresan işaretli antikorlar değil de ağır metal iyon işaretli antikorlarla (genellikle lantanid serisinden) işaretlenir ve zaman aşımı (time-offlight) kütle spektrometrisi kullanılarak saptanır (Bjornson ve ark, 2013). Kütle sitometrelerinde, FSC veya SSC ışık algılama

özelliği yoktur bu da hücre kümelerini saptamaya yönelik geleneksel yönteme izin vermez (Leipold ve ark, 2015). Ayrıca, kütle sitometri hücresel otofloresan sinyallerine sahip değildir ve reaktifler, floresan etiketlerle ilişkili emisyon spektral örtüşmesine sahip değildir. Bu nedenle kompenzasyon gerekmez. Numune analiz sırasında yok edildiği için, hücre ayrılması mümkün olmaz ve toplama hızı standart bir akım sitometresinden çok daha düşüktür (10.000 hücre/saniye yerine 1000 hücre/saniye). Şu anda, 40 kanal için ticari olarak temin edilebilen reaktifler vardır, ancak platin gibi diğer metal iyonlarının antikorlara konjugasyon için eklenmesiyle bu sayı artacaktır (Mei ve ark, 2015).

Boncuk Dizisi Analizi için Sitometriler (Bead Array)

Multipleks boncuk dizileri, küçük numune hacimlerinde büyük miktarda kimyasal içeriği (analiti) analiz etmek için popüler hale geldi. Kısaca, bu tahliller, belirli bir kanalda bilinen miktarda floresanlı yakalama boncukları ve belirli boncuk ile ilişkili yakalanan analit miktarını ölçmek için ayrı bir lazer tarafından algılanan bir raportör molekülü kullanır. Esasen 100 ELISA testinin eşdeğeridir. Bu testleri analiz etmek için genellikle 2 lazerli ve 96 kuyulu yükleyicili küçük akım sitometreleri geliştirilmiştir (Huovinen ve ark, 2021). Bu cihazlar, iki kanal boyunca farklı miktarlarda floresanlı boncukları algılamak ve ayırmak için optimize edilmiştir. 100-500 farklı boncuk kombinasyonunu algılayabilen cihazlar geliştirilmiştir (Huovinen ve ark, 2021).

Spektral Analizörler

Çok parametreli akım sitometrinin zorluklarından biri, florokromlar arasındaki kompenzasyondur (veya spektral örtüşmenin silinmesidir). Yeni bir akım sitometresi türü olan spektral analizör, bu sorunu çözmek için özel olarak tasarlanmıştır. Bir spektral analiz cihazı, spektral bir parmak izi oluşturmak için çok renkli bir numunedeki her florokrom için tüm floresan emisyon spektrumlarını ölçer. Daha sonra analiz sırasında, her bir spektrum, her bir florokrom için saf bir sinyal temin etmek üzere karıştırılmaz (Sony, 2017). Spektral analiz, yüksek boyutlu akım sitometri için bir algılama yöntemi olarak geleneksel PMT'lerin yerini almaya başlamıştır.

Yeni Dedektör Teknolojileri

PMT akım sitometri için standart bir dedektör teknolojisidir. Yüksek hassasiyetleri ve düşük backgroundları, onları floresan teknolojisi için kullanışlı kılar. Ancak, katı hal (solid state) dedektörleri bazı sitometrelerde görünmeye başlıyor. Çığ fotodiyotları (Avalanche photodiodes, APD) ucuzdur, hassastır ve oldukça doğrusaldır ve spektral olarak daha duyarlıdır.

Silikon fotodiyotlar (SiPD) da katı hal dedektörleri için umut verici bir seçenektir (McKinnon, 2019).

REAKTİF

Küçük Organik Moleküller

Küçük organik moleküller olan, Floresan (MW=389 D), Alexa Fluor 488 (floresan analoğu), Texas Red (325 D), Alexa Fluor 647 (1464 D), Pacific Blue ve Cy5 (762 D) antikor konjugasyonu için yaygın olarak kullanılır. Tutarlı emisyon spektrumları ve küçük bir Stokes kayması vardır (uyarma dalga boyu ile emisyon dalga boyu arasındaki fark, yaklaşık 50-100 nm). Ayrıca stabildirler ve antikorlara konjuge edilmeleri oldukça kolaydır. Alexa Fluor boyaları, ışıkla ağartmaya karşı daha dirençli olacak şekilde tasarlanmıştır ve görüntüleme için de kullanılacak numuneler için daha iyi reaktif seçenekleridir (Rasnik ve ark, 2006).

Fikobiliproteinler

Bunlar; dinoflagellatlardan siyanobakterilerden ve alglerden türetilen protein molekülleridir (Chen ve ark, 2022). Bunlar büyük moleküllerdir, örneğin fikoeritrin (PE) 240.000 D'lik bir moleküler ağırlığa sahiptir. Bu proteinler büyük Stokes kaymalarına (75-200 nm) sahiptir ve tutarlı emisyon spektrumları ile çok kararlıdır. Büyük boyutları nedeniyle fikobiliproteinler, konjugasyon sırasında genellikle 1:1 protein/florokrom oranına sahip olduklarından kantitatif akım sitometri için mükemmeldir. Ayrıca, fikobiliproteinler ışıkla ağartmaya karşı hassastır ve uyarmaya uzun süre veya tekrar tekrar maruz kalan uygulamalar için önerilmez. Fikobiliprotein örnekleri fikoeritrin (PE), allofitosiyanin (APC) ve peridinin klorofil proteinidir (PerCP) (Chen ve ark, 2022).

Kuantum Noktaları (Qdots)

Nanokristalin boyutuyla ilişkili sıkı floresan emisyon spektrumlarına sahip yarı-iletken nanokristallerdir (21). UV veya mor lazerlerle optimum düzeyde uyarılırlar fakat birden fazla lazerle minimum düzeyde uyarılabilirler. Bu minimal uyarma, çok parametreli deneylerde Qdot'lar kullanıldığında floresan kompenzasyonunu zorlaştırır. Kompanzasyon sorunları ve Qdot'ların antikorlara konjuge edilmesindeki zorluk nedeniyle, bu reaktifler çok parametreli boyama panellerinde büyük ölçüde polimer boyalarla değiştirilmiştir (Wang ve ark, 2020).

Polimer Boyalar

Polimer boyalar, ışık sinyallerini toplayan ve polimer zincirinin uzunluğuna ve moleküler alt birimlere bağlı belirli dalga boylarında ışığı emmek ve yaymak için "ayarlanabilen" polimer zincirlerinden meydana gelir (Beija ve ark, 2011). Bu boyalar çok kararlıdır ve büyük ölçüde artan fotostabilite ile phycobiliproteinlere benzer kuantum verimliliğine sahiptir. Polimer boyalar ışığı yalnızca belirli dalga boylarında absorbe edecek şekilde yapılabildiklerinden, Qdot reaktiflerinin çok parametreli deneylerde kullanılmasını zorlaştıran çoklu lazer uyarımıyla ilgili sorunlardan kaçınırlar. Bu reaktiflerin örnekleri Brilliant Violet (BV), Brilliant Ultraviolet (BUV) ve Brilliant Blue (BB) reaktifleridir (McKinnon, 2019).

Tandem Boyalar

Fikobiliproteinleri (PE, APC, PerCP) veya polimer boyalarını (BV421, BUV395) küçük organik florokromlarla (Cy3, Cy5, Cy7) kimyasal olarak birleştirir ve tek bir lazer kaynağı ile uyarılabilen mevcut florokromları artırmak için floresan enerji aktarımını (FRET) kullanan bir boya oluştururlar (Hulpas ve ark, 2009). Örneğin, Texas Red'in maksimum uyarımı 589 nm'dir ve PE'nin emisyonu 585 nm'dir, bu nedenle PE'yi Texas Red'e bağlayarak, PE'den gelen emisyon, PETxRed'in 488 nm veya 532 nm lazer tarafından uyarılmasına izin veren FRET kullanılarak Texas Red'i uyarmak için kullanılır. Polimer zincir antikorları, tek bir lazer tarafından uyarılabilen mevcut florokromları arttırmak için aynı yöntemi kullanır. Tandem boyalar, büyük Stokes kaydırma değerleriyle (150-300 nm) son derece parlaktır. Bununla birlikte, tandem boyalar donör florokromlardan daha az kararlıdır ve enerji transfer verimliliğinde partiden partiye farklılık gösterebilir, bu da kompanzasyonu zorlaştırır. Daha uzun parlak polimer boyalarının çoğu da tandemdir ve bu sorunları ortaktır (Hulpas ve ark, 2009).

Kütle Sitometri için Metal Konjugatlar

Kütle sitometrinde kullanım için antikorlar, lantanit element serisindeki tek izotop ağır metal iyonlarına konjuge edilir (Zang ve ark, 2022). Şu anda, antikor konjugasyonu için ticari olarak temin edilebilen 35 lantanit serisi izotop bulunmaktadır. Bu problar floresan değildir ve yalnızca kütle sitometri için geçerlidir. Diğer metal elementler bu platforma uygunluk açısından değerlendirilir değerlendirilmez ek antikor konjugatları kullanıma sunulacaktır (Zang ve ark, 2022).

Floresan Proteinler

Floresan proteinler, gen ekspresyonu için raportör sistemler olarak sıklıkla kullanılır. En sık kullanılan, denizanası aequorea victoria'dan elde edilen yeşil floresan proteindir (GFP) (Tsien, 1998). GFP, camgöbeği floresan proteini (CFP) ve sarı floresan proteini (YFP) oluşturmak için klonlanmıştır. Kırmızı floresan protein (DsRed) mantar anemonundan keşfedildi (Matz ve ark, 1999) ve daha sonra protein ekspresyon sistemlerinde kullanılmak üzere klonlandı. Yeni nesil monomerik floresan proteinler (mCherry, mBanana) DsRed'den klonlanmıştır ve daha geniş uyarma ve emisyon spektrumlarına sahiptir. Mor ve yeşil/sarı uyarılmış floresan proteinler, akım sitometrinde özellikle yoğun olarak kullanıldığı görülür. Sürekli olarak yeni floresan proteinler keşfedilip üretilmekte, şu anda, ultraviyoleden yakın kızılötesine kadar değişen uyarma ve emisyon spektrumlarıyla birkaç yüz tane mevcuttur. Modern akım sitometrelerinde birçok lazer dalga boyunun varlığı, akım sitometrinde floresan proteinlerin kullanımını önemli ölçüde genişletmiştir (McKinnon, 2019).

Nükleik Asit Boyaları

Nükleik asit boyaları DNA, RNA veya her ikisini birden bağlar. Hücre döngüsü analizi için DNA miktarını belirlemede (Propidium Iodide, 7AAD, Dye Cycle Violet, DAPI), kromozomları ayırmak için (Hoescht 33342, Chromomycin A3), popülasyon analizini kullanarak kök hücreleri ayırmak için , hücre canlılığı tespiti ve bakterileri ayırmak için kullanılırlar. Proliferasyonu belirlemek için florokrom konjuge anti-BrdU gibi başka bir işaretleyici ile birleştirilebilirler (Sun ve ark, 2021).

Proliferasyon Boyaları

Hücre proliferasyonu, hücrelerin BrdU (bromodeoxyuridine) ile muamelesi ve ardından BrdU'ya karşı bir antikor ve bir DNA boyası ile boyanmasıyla ölçülebilir (Sun ve ark, 2021). Ancak bu yöntem uzun süreli proliferasyon çalışmalarına izin vermemektedir. Carboxyfluoroscein succinimidly ester (CFSE) ve diğer benzer boyalar, çoğalan hücrelerin çoklu bölünmelerini takip etmek için kullanılabilir (Ganesan ve ark, 2023). Bu boyaların kırmızı ve mor uyarılmış çeşitleri de mevcuttur. Her hücre boya ile kalıcı olarak etiketlenir ve sonraki hücre nesilleri, boyanın seyreltilmesi nedeniyle daha düşük miktarda boyayı miras alır. Bu boyalar hücre büyümesini veya morfolojisini etkilemez ve uzun süreli çoğalma çalışmaları için uygundur (Ganesan ve ark, 2023).

Canlılık Boyaları

Hücre canlılığı, Sabitlenemeyen boyalarla (Propidium iyodür, DAPI) veya hücre zarının sağlam olup olmadığını belirlemek için bir boyanın hücre içindeki aminlere bağlanmasıyla ölçülebilir (Suavat ve ark, 2015). Sabitlenemeyen boyalar; yalnızca bulaşıcı olmayan ve hemen analiz edilecek hücreler için uygundur. Canlı/Ölü reaktifler gibi amin bağlayıcı boyalar, Zombi boyaları veya sabitlenebilir canlılık boyaları; sabitlenebilir ve bulaşıcı olan hücreler, dahili antijenler için boyanması gereken hücreler ve analizden önce saklanması gereken hücreler için kullanılır (Suavat ve ark, 2015).

Kalsiyum İndikatör Boyaları

Kalsiyum indikatör boyaları, kalsiyuma bağlandıklarında bir renk kaymasına uğrarlar. Hücre aktivasyonunu ve sinyalleşmeyi belirtmek için kullanılırlar (Bannwarth ve ark, 2009). Veriler, bağlı ve bağlı olmayan kalsiyum ve boya ile ilişkili iki dalga boyunun oranı olarak ifade edilir. En yaygın olarak kullanılan boya, bir ultraviyole bifazik kalsiyum probu olan indo-1'dir. Fluo-3 dahil mavi-yeşil kalsiyum probları da mevcuttur (Bannwarth ve ark, 2009).

UYGULAMALAR

Akım sitometri, birden fazla çalışma alanı için uygun olan çok sayıda teknik ve uygulamaya sahiptir. Bu bölümde, uygulamalar belirli disiplinler altında geniş bir şekilde gruplandırılmıştır, ancak bu tekniklerden herhangi biri tüm çalışma alanlarında kullanılabilir.

İmmünoloji

İmmünofenotipleme

Akım sitometride en fazla kullanılan uygulama immünofenotiplemedir. Birden fazla parametre için karışık hücre popülasyonlarını aynı anda analiz etmek için akım sitometrinin benzersiz yeteneğini kullanır. Basitçe; bir immünofenotipleme çalışması, hücre yüzeyindeki antijenlere karşı hedeflenen florokrom konjuge antikorlarla boyanmış hücrelerden oluşur. Bu antijenlerin çoğuna İnsan Lökosit Farklılaşma Çalışmaları (Human Leukocyte Differentiation Workshops) tarafından "farklılaşma kümesi (cluster of differentiation, CD)" numaraları verilir, böylece spesifik hücresel antijenlere karşı yönlendirilen monoklonal antikorları tanımlamak için ortak bir isimlendirme kullanılır. Örneğin, CD3 "3 numaralı farklılaşma kümesidir" ve tüm T hücrelerinde bulunan T hücresi ko-reseptörünü tanımlamak için kullanılır (McKinnon, 2019).

Çoğu bağışıklık hücresi, onları bir hücre popülasyonu olarak tanımlayan spesifik CD işaretçilerine sahiptir. Bu hücre belirteçlerine soy belirteçleri denir ve her bir immünofenotipleme deneyinde ek analiz için belirli hücre popülasyonlarını tanımlamak için kullanılır. Örnekler, T hücresi markırları (CD3, CD4, CD8), B hücresi markırları (CD19, CD20), monosit markırları (CD14, CD11b) ve NK hücre markırları (CD56, CD16). Hücre popülasyonlarını tanımlayan soy belirteçlerine ek olarak, her hücre popülasyonunu karakterize etmek için başka markırlar kullanılır. Bu markırlar, aktivasyon markırlarını (CD69, CD25, CD62L), bellek markırlarını (CD45RO, CD27), doku hedef markırlarını (a4/β7) ve kemokin reseptör markırlarını (CCR7, CCR5, CXCR4, CCR6) içerebilir. Genellikle, immünofenotipleme deneyleri, FoxP3 (Treg hücrelerini tanımlar), sitokinler (IFN-y, TNF-a, IL-2, TH1 hücrelerini tanımlar), proliferasyon markırları (Ki67, CFSE) ve antijene özgü markırlar (ana doku uyumluluğu veya MHC Tetramerler) gibi hücre içi markırları da içerir (McKinnon, 2019).

Antijene Özgü Yanıtlar

Antijene özgü yanıtlar, hücreleri belirli bir antijenle uyararak ve ardından sitokin üretimi, proliferasyonu, aktivasyonu, hafızası veya MHC multimerleri aracılığıyla antijen tanıması aranarak ölçülebilir. MHC multimerleri, genellikle biyotinlenmiş ve daha sonra 4 (tetramer), 5 (pentamer) veya 10 (dekstramer) gruplarında bir floresan streptavidin omurgasına bağlanan MHC monomerleridir (MHC-I veya MHC-II). Bu MHC multimerleri, seçilen antijen ile "yüklenir" ve daha sonra antijeni tanıyan T hücrelerine bağlanmak için kullanılır, böylece spesifik bir antijene verilen yanıtın seviyesini gösterir. Bu uygulama aşı çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hücre İçi Sitokin Analizi

Hücrelerin bir protein taşıma inhibitörü (Brefeldin A veya Monensin) ile 2-12 saat süreyle işlenmesiyle gerçekleştirilir, böylece hücreler tarafından üretilen sitokinler hücre içinde birikerek daha iyi tespit sağlar. Hücreler, bağışıklık tepkisini ölçmek için bir aşıdan alınan peptitler gibi bu inkübasyon sırasında çeşitli antijenlerle uyarılabilir. Protein taşıma inhibitörü tedavisini takiben, hücreler canlılık işaretleri ve hücre yüzeyi işaretleri için boyanır, ardından antisitokin antikorları ile hücre içi boyama için sabitlenir ve geçirgen hale getirilir (Lovelace ve Maecker, 2011).

Proliferasyon Analizi

Hücre proliferasyonu, birkaç farklı deneme ve markır kullanılarak akım sitometri ile ölçülebilir. Bu denemeler, timidin analoglarının (BrdU)

replike DNA'ya dahil edilmesi, kalıtsal kalıcı boyaların (CFSE) nesiller boyu izlenmesi ve proliferasyonla ilgili antijenlerin (Ki67, PCNA) ekspresyonu gibi proliferasyonla ilgili olayları hedeflemek için farklı yöntemler kullanır (Sun ve ark, 2021; Ganesan ve ark, 2023).

3H timidin proliferasyon testinin akım sitometri eşdeğeri, büyüyen hücrelere 2-6 saat boyunca etki vermek için timidin analogları BrdU veya EdU'yu (etinil deoksiüridin) kullanır. Bu inkübasyonun ardından hücreler, yüzey işaretleyicileri (isteğe bağlı) için boyanır ve daha sonra dahil edilen BrdU veya EdU'yu boyamak için sabitlenir ve geçirgen hale getirilir. BrdU prosedürü, antikor boyaması için BrdU'yu açığa çıkarmak için DNaz'ı kullanır, ancak EdU prosedürü, EdU'yu saptamak için bakır katalizli bir tıklama kimyası kullanır. Her iki yöntem de genellikle propidyum iyodür gibi bir DNA bağlayıcı boya ile lekelenir. Ek olarak, hem BrdU hem de EdU yöntemi, ek hücre içi antijen belirteçleri için boyama ile uyumludur. CFSE ve diğer benzer boyalar (CellTrace Violet, FarRed vb.) canlı hücrelerde hücre zarını geçer ve hücre içi yapılara (genellikle lizin veya diğer aminler) kovalent ve kalıcı olarak bağlanır. Her bir sonraki neslin yavru hücreleri, uzun vadeli çoğalma analizine izin veren boyayı devralır. Bu teknik, uzun süreli antijen stimülasyonundan kaynaklanan çoğalmayı takip ederken çok faydalıdır (Sun ve ark, 2021; Ganesan ve ark, 2023).

Proliferasyonla ilgili antijenlerin ekspresyonu, proliferasyon için bir markır olarak da kullanılabilir. Ki67, hücre çoğalması (tüm evreler) sırasında ifade edilir, ancak hücre sessizliği sırasında ifade edilmez. DNA replikasyonu için PCNA (çoğalan hücre nükleer antijeni) gereklidir. Ki67 veya PCNA'nın varlığı, hücre proliferasyonunun bir göstergesidir (Jurikovaa ve ark, 2016).

Apoptoz Analizi

Apoptoz (programlanmış hücre ölümü), immünoloji ve çoğu çalışma alanlarında sıklıkla incelenen bir olgudur. Bir inflamatuar yanıtı (nekroz) tetiklemeden hücreleri uzaklaştırarak bağışıklık sisteminin homeostazını korumak için kullanılır. Bir bağışıklık tepkisinin ardından klonal olarak genişlemiş T hücrelerinin, kendi kendini hedefleyen T hücrelerinin, otoreaktif B hücrelerinin ve bağışıklık sistemindeki diğer birçok hücrenin ölüm mekanizmasıdır.

Apoptozun akım sitometri ile saptanmasında, apoptoz ile bağlantılı kaspazda birden çok hedef kullanılır. Plazma zarının translokasyonu Annexin V boyama ile hedeflenir, DNA'nın endonükleaz sindirimi TUNEL (TdT dUTP Nick End Labeling) testi ile hedeflenir, Kaspazların aktivasyonu antikorlar ve boyalar tarafından, mitokondriyal apoptoz, Hoescht 33342 ile boyanarak saptanan çekirdekte mitokondriyal membran potansiyelini ve kromatin yoğunlaşmasını belirleyen boyalar tarafından hedeflenir (Lebon ve ark, 2015).

Anneksin V, apoptoz sırasında hücre zarının iç kısmından dış tabakasına transloke olan fosfatidilserine bağlanan bir fosfolipid bağlayıcı proteindir. Bağlanmanın hücresel zarın dış yüzeyinde gerçekleştiğini doğrulamak için Annexin V ile boyama yaparken birde canlı olmayan hücreleri saptayan boya (propidium iyodür gibi) kullanılmalıdır (Pietkiewicz ve ark, 2015).

TUNEL, terminal deoksinükleotidil transferazın (TdT) apoptoz ile ilişkili DNA kırılmalarının uçlarını dUTP (deoksiüridin trifosfat) veya BrdU ile etiketleme yeteneğini kullanan bir tekniktir. dUTP veya BrdU, saptama için bir florokrom ile etiketlenir ve hücreler, veri toplamadan önce bir DNA boyası ile lekelenir (Lebon ve ark, 2015).

Çoğu apoptoz vakasında kaspaz sinyal yolu aktive edilir. Bu, hücre içi boyama ve kaspaz 3'ün aktif formuna özgü antikorlar kullanılarak hedeflenir. Kaspaz aktivitesine maruz kaldığında parçalanan ve daha sonra floresan yayan florojenik substratları kullanan ek denemeler vardır. Mitokondriyal apoptoz her zaman kaspaz yolunu kullanmaz, bu nedenle tespit için farklı yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerin çoğu, örneğin JC-1 boyasının kullanılması gibi mitokondri membran potansiyelini inceler. Bununla birlikte, mitokondriyal membran üzerinde lokalize olan ve sadece apoptoz sırasında eksprese edilen APO2.7'ye karşı antikor mevcuttur (Mckinnon, 2019).

Moleküler Biyoloji

Floresan Protein Analizi

Floresan proteinler (GFP, mCherry, YFP, mRuby, vb) protein ekspresyonu için markır olarak kullanılır. Tipik olarak hücreler, bir promotor sekansı içeren ve bir floresan protein ile birlikte ilgili bir geni kodlayan bir plazmit ile transfekte edilir. Floresan proteinin ekspresyonu, ilgilenilen genin ifadesi için bir gösterge olarak kullanılır. Diğer proteinlere bağlı bölünmüş iki veya üç parçalı bir floresan tamamlamanın ifadesi, RNA-protein ve protein-protein etkileşimlerinin saptanmasına izin verir. Bu metodolojiler, floresanın yalnızca vekillere yanıt olarak tespit edildiği hücrelerin tespitinde ve izolasyonunda devrim yarattı bilinmektedir (Han ve ark, 2014). Bu teknoloji, örneğin nakledilen hücrelerin in vivo takibi, bakteriyel veya viral enfeksiyonlar ve gen fonksiyonunu daha fazla aydınlatmak için hücrelerde gen nakavt edilmesi gibi çoklu uygulamalar için kullanılır.

Hücre Döngüsü Analizi

Hücre döngüsü analizi deneyleri, DNA bağlayıcı boya ile DNA'nın doymuş miktarda boyanmasından oluşur. Çoğu durumda hücreler, hücreleri geçirgen hale getiren %70'lik bir etanol solüsyonu ile sabitlenir ve ardından

boya ile boyanır (PI, 7AAD, DAPI). Ancak Hoescht 33342 gibi canlı hücrelere girebilen ve hücrelere zarar vermeden DNA'yı lekeleyebilen boyalar vardır (Nair ve Manohar, 2021). Bu tip analizde, numuneler lineer amplifikasyon ile düşük bir akım hızında alınır ve daha sonra hücre döngüsü fazlarını belirlemek için ploidi modelleme yazılımı kullanılarak analiz edilir (Nair ve Manohar, 2021).

Sinyal İletim Akım Sitometri

Bu uygulama, istirahat halindeki ve fosforile edilmiş sinyal moleküllerine karşı yapılan antikorları kullanır (Krutzik ve ark, 2004). Bu reaktiflerin ve özel tamponların boyama panellerinde kullanılması, karışık hücre popülasyonlarında sinyal yollarının incelenmesine olanak tanır (Krutzik ve ark, 2004).

RNA Akım Sitometri

RNA akım sitometri, protein ekspresyonu ile birlikte RNA ekspresyonunu tespit etmek için akım sitometrini floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile birleştirir (Arrigucci ve ark, 2017). Tüm florokrom konjuge antikorları, 40°C'de birden fazla 1 saatlik inkübasyonlar için muameleye dayanmayacağından, bu teknik boyama paneli optimizasyonu gerektirir. Bir hedef için antikorların bulunmadığı ve bunun yerine RNA ekspresyonunun kullanılabildiği durumlarda yararlı bir tekniktir (Arrigucci ve ark, 2017).

Hücre Ayırma (Cell Sorting)

Daha fazla analiz için hücreleri veya parçacıkları ayırmak ve saflaştırmak için hücre ayırma özelliğine sahip bir akım sitometresi kullanır. Esasen, floresan yapılabilen herhangi bir hücre veya parçacık, bir hücre ayırıcı ile ayrılabilir. Hücreler, 96 veya 384 oyuklu plakalar, tüpler ve slaytlar halinde sıralanabilir (Robinson ve ark, 2023; Givan ve ark, 2004). Yaygın numune türleri, bir floresan proteini eksprese eden transfekte edilmiş hücreler, kök hücreler, tümör infiltre edici lenfositler, tümör hücreleri ve beyaz kan hücresi popülasyonlarıdır (Robinson ve ark, 2023).

VERİ ANALİZİ

FCS 3.1 Dosya Standardı

FCS dosya formatı, akım sitometri liste modu veri dosyalarını standart hale getirmek için 1984'te oluşturuldu. Tüm akım sitometri veri dosyaları, dosyaların herhangi bir akım sitometri analiz programı tarafından

okunmasına izin veren ".fcs" dosya uzantısına sahiptir. Geçerli fcs dosya standardı FCS 3.1'dir (Spidlen ve ark, 2010).

Konvansiyonel Akım Sitometri Analizi

Geleneksel akım sitometri analizi, bir hücre popülasyonu (kapılama) etrafında bir bölge çizmekten ve bu bölgeyi deney içindeki diğer parametrelere uygulamaktan oluşur. Bu, diğer belirteçlerin daha fazla analizi için belirli hücre gruplarının seçilmesine izin verir. Örneğin, yardımcı T hücreleri ilk önce CD3+, CD4+ ekspresyonu ile tanımlanabilir ve daha sonra CD25 (IL-2Ra) ve ardından IFN-y sitokin üretimi gibi bir aktivasyon markırının ekspresyonu için bu popülasyona bakılarak aktivasyon için analiz edilebilir. Akım sitometri verilerinin analizi için cihaz tarafından sağlanan yazılıma ek olarak birden fazla ticari bilgisayar programı mevcuttur. En popülerleri FlowJo, FCS Express, Diva, WinList, Kaluza ve WinMDI'dir (Ewans ve ark, 2020; Robinson ve ark, 2023).

Hücre Döngüsü Analizi

Hücre döngüsü analizi yazılım programları, DNA histogramı tarafından temsil edilen hücre döngüsünün fazını belirlemek için ploidi modellemeyi kullanır. ModFit LT, bu tür analizlere adanmış bir programdır. Ek olarak, FlowJo'da bir hücre döngüsü analiz modülü mevcuttur.

Yüksek Boyutlu Verilerin Analizi

14 artı parametre içeren yüksek boyutlu verilerin geleneksel kapılama stratejileri kullanılarak analizi zahmetli ve zaman alıcıdır. Ek olarak, işaretleyiciler arasındaki ilişkiler geleneksel kapılama yöntemleri kullanılarak kolayca belirlenemediğinden, ilginç hücre popülasyonlarını gözden kaçırmak mümkündür. Bu tür verileri görselleştirmek ve analiz etmek için kullanılan çok sayıda yeni analitik araç vardır. Örnek, SPADE (Spanning-tree progression analysis of density normalized events), PCA (Principal component analysis), tSNE (t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding), FLOCK (FLOw clustering without K) . Matematiksel olarak, t-SNE PCA'ya benzer, ancak PCA'dan daha fazla birlikte ayırma özelliği tanımlayabilir, çünkü t-SNE yalnızca benzer nesnelerin birbiriyle kümelenmesini optimize ederken, PCA hem benzer olayların yakınlığını hem de farklı olayların ayrılmasını optimize eder. Bu algoritmaların çoğu, analizden önce verilerin karmaşıklığını azaltmak için veri azaltma veya azalmış örnekleme teknikleri gerektirir. Cytobank, kullanıcıların veri yüklediği ve web tabanlı platforma abone olduğu bulut tabanlı yüksek boyutlu veri analizi için başka bir kaynaktır. tSNE, FlowJo ve FCSExpress yazılımı için eklenti olarak mevcuttur (Robinson ve ark, 2023).

SONUÇ

Son yıllarda akım sitometri ile, bağışıklık sistemi ve hücre biyolojisinin diğer alanlarındaki çalışmalarda eşi görülmemiş ayrıntılara izin veren çarpıcı ilerlemeler görülmüştür. Bu derlemede akım sitometrinin klinik ve deneysel kullanımında fayda sağlayacak genel yaklaşımlara yer verilmiştir.

REFERANSLAR

Arrigucci R, Bushkin Y, Radford F ve ark. (2017). FISH-Flow, a protocol for the concurrent detection of mRNA and protein in single cells using fluorescence in situ hybridization and flow cytometry. Nature protocols. 12(6): 1245-1260.

Bannwarth M, Correa JIR, Fellay C ve ark. (2009). Indo-1 derivatives for local calcium sensing. ACS Chemical Biology, 20:4(3):10.1021/cb800258g.

Barteneva NS, Fasler-Kan E, Vorobjev IA. (2012). Imaging flow cytometry: coping with heterogeneity in biological systems. Journal of histochemistry and cytochemistry, 60(10):723-733.

Beija M, Charreyrea MT, Martinho JMG. (2011). Dye-labelled polymer chains at specific sites: Synthesis by living/controlled polymerization. Progress in Polymer Science, 36:568-602.

Bjornson ZB, Nolan GP, Fantl WJ. (2013). Single Cell Mass Cytometry for Analysis of Immune System Functional States. Current opinion in immunology, 31:25(4).

Chen H, Qi H, Xiong P. (2022). Phycobiliproteins-A Family of Algae-Derived Biliproteins: Productions, Characterization and Pharmaceutical Potentials. Marine drugs, 20-450.

Cheung M, Campbell JJ, Whitby L ve ark. (2021). Current trends in flow cytometry automated data analysissoftware. Cytometry A, 99(10):1007-1021.

Evans LA, Jevremovic D, Nandakumar B ve ark. (2019). Utilizing multiparametric flow cytometry in the diagnosisof patients with primary plasma cell leukemia. American journal of hematology, 95:637-642.

Flynn J, Gorry P. (2019). Flow Cytometry Analysis to Identify Human $CD8^{+}$ T Cells. Methods in Molecular Biology, 2048:1-13.

Ganesan N, Ronsmans S, Hoet P. (2023). Methods to Assess Proliferation of Stimulated Human Lymphocytes In Vitro: A Narrative Review. Cells, 20:12(3):386.

Givan AL. (2004). Flow Cytometry An Introduction. Methods in Molecular Biology: Flow Cytometry Protocols. In: T. S. Hawley and R. G. Hawley (eds). 2nd ed. NY:© Humana Press Inc; Totowa, NJ.

Golden JP, Justin GA, Nasir M ve ark. (2012). Hydrodynamic focusing - a versatile tool. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 402(1): 325-335.

Gru AA , Schaffer A, Robson AM. (2023). Hematopathology of the skin : a clinical and pathological approach. In:Wolters Kluwer (ed) eBook English. 2nd ed. Philadelphia: P. 929.

Han Y, Wang S, Zhang Z ve ark. (2014). In vivo imaging of protein-protein and RNA-protein interactions using novel far-red fluorescence complementation systems. Nucleic acids research, 42(13):e103.

Hulspas R, Dombkowski D, Preffer F ve ark. (2009). Flow Cytometry and the Stability of Phycoerythrin-Tandem Dye Conjugates. Cytometry Part A, 75(11):966-72.

Huovinen T, Lindenburg L, Minter R ve ark. (2021). Multiplexed Affinity Characterization of Protein Binders Directly from a Crude Cell Lysate by Covalent Capture on Suspension Bead Arrays. Analytical chemistry, 93(4): 2166-2173

Jurikovaa M, Danihel L, Polaka S ve ark. (2016). Ki67, PCNA, and MCM proteins: Markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer. Acta Histochemica, 118:544-552.

Kremers GJ, Gilbert SG, Cranfill PJ ve ark. (2011). Fluorescent proteins at a glance. Journal of Cell Science, 124 (2): 157-160.

Krutzik PO, Irish JM, Nolan GP ve ark. (2004). Analysis of protein phosphorylation and cellular signaling events by flow cytometry: techniques and clinical applications. Clinical Immunology, 110:206-221.

Lawrence GW, Varadi G, Entine G ve ark. (2008). Enhanced Red and Near Infrared Detection in Flow Cytometry Using Avalanche Photodiodes. Cytometry A, 73A:767-776.

Lebon C, Rodriguez GV, Zaoui IE ve ark. (2015). On the use of an appropriate TdT-mediated dUTP–biotin nick end labeling assay to identify apoptotic cells. Analytical biochemistry, 480:37-41.

Leipold MD, Newell EW, Maecker HT. (2015). Multiparameter Phenotyping of Human PBMCs Using Mass Cytometry. Methods in molecular biology, 1343:81-95.

Li Y, Nowak CM, Pham U, ve ark. (2021). Cell morphology-based machine learning models for human cell state classification. Npj Systems Biology and Applications, 7: 23.

Liu P, Liu S, Fang Y ve ark. (2020). Recent Advances in Computer-Assisted Algorithms for Cell Subtype Identification of Cytometry Data. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 8:234.

Lovelace P, Maecker HT. (2011). Multiparameter Intracellular Cytokine Staining. Methods in molecular biology, 699: 165-178.

Matz MV, Fradkov AF, Labas YA ve ark. (1999). Fluorescent proteins from nonbioluminescent Anthozoa species. Nature Biotechnology, 17:969-973.

McKinnon KM. (2019). Flow Cytometry: An Overview. Computational Molecular Bioscience,120: 5.1.1-5.1.11.

Mei HE, Leipold MD, Maecker HT. (2016). Platinum-conjugated antibodies for application in mass cytometry. Cytometry A, 89(3):292-300.

Nair A, Manohar SM. (2021) A Flow Cytometric Journey Into Cell Cycle Analysis. Bioanalysis, 13(21):1627-1644.

Pietkiewicz S, Schmidt JH. Lavrik IN. (2015). Quantification of apoptosis and necroptosis at the single cell level by a combination of Imaging Flow Cytometry with classical Annexin V/propidium iodide staining. Journal of Immunological Methods, 423:99-103.

Piyasena ME, Suthanthiraraja PPA, Applegate Jr. RW ve ark. (2012). Multinode acoustic focusing for parallel flow cytometry. Analytical Chemistry, 84(4):1831-1839.

Rasnik I, McKinney S A, Ha T. (2006). Nonblinking and long-lasting single-molecule fluorescence imaging. Nature methods, 3(11):891-3.

Robinson PJ, Ostafe R, Iyengar SN ve ark. (2023). Flow Cytometry: The Next Revolution. Cells, 12(14): 1875.

Sauvat A, Wang Y, Segura F ve ark. (2015). Quantification of cellular viability by automated microscopy and flow cytometry. Oncotarget, 6(11):9467-9475.

Sony. Sony SA3800 Spectral Analyzer. (2017). [Online]. https :// www. Sony bio technology. com/ us/ instruments /sa 3800 –spectral –analyzer / [Accessed: 10/11/2024]

Spidlen J, Moore W, Parks D ve ark. (2010). Data File Standard for Flow Cytometry, version FCS 3.1. Cytometry A, 77(1):97-100.

Sun J, Kroeger JL, Markowitz J. (2021). Introduction to Multiparametric Flow Cytometry and Analysis of High-Dimensional Data. Methods in Molecular Biology, 2194: 239-253.

Tsien RY. (1998). Green Fluorescent Protein. Annual review of biochemistry, 67:509-544.

Wang W, Liu Z, Lan X. (2020). Quantum Dot-Based Simultaneous Multicolor Imaging. Molecular imaging and biology, 22(4):820-831.

Zang Y, Liu P, Majonis D ve ark. (2022). Polymeric dipicolylamine based mass tags for mass cytometry. Chemical Science, 13:3233-3243.

Rehabilitasyon Alanında İnternet Araştırmaları

Büşra CANDİRİ[1]

Dilan DEMİRTAŞ KARAOBA[2]

1- Dr.Öğr.Üyesi; İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü. Candiri_17@hotmail.com ORCID No: 0000-0001-7413-6371
2- Dr.Öğr.Üyesi; Iğdır Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü. dilandemirtas92@gmail.com ORCID No: 0000-0002-6754-9335

ÖZET

Teknoloji son yıllarda hızla gelişmektedir. Bununla bağlantılı olarak toplum da teknolojik kaynakları daha fazla kullanmaktadır. Halk teknolojinin getirdiği yeni uygulamaları eğlence, araştırma, sosyal etkileşim gibi farklı amaçlarla tercih etmektedir. Bunun yanında sağlık alanında da teknoloji hızla yer almaktadır. Hastalar ya da kullanıcılar sağlıklarıyla ilgili merak ettikleri konuları internet aracılığıyla kolayca sorgulayabilmektedir. Bu bağlamda sağlıkla ilgili araştırmalara da bu araçlar hızla entegre olmaktadır. Bunun yanında sağlık uygulamalarında tedaviye destek olan bir araç olarak internet tabanlı sistemler yer almaktadır. Rehabilitasyon hızla gelişen bir alandır. İnternet araştırmaları rehabilitasyon alanına da eklenmiştir. Bunun yanında hala internet tabanlı sistemlerin desteğiyle yapılan rehabilitasyon araştırmaları hakkında sınırlı bilgiler mevcuttur. Bu bölümde internet tabanlı rehabilitasyon alanındaki yapılan bilimsel araştırmalarda sosyal medya, video platformları, yapay zeka ve internetin kullanıldığı araştırmalar özetlenmiştir. Bu sistemlerin yer aldığı farklı araştırmalar dikkat çekmektedir. Teknolojinin yer aldığı bazı araştırmalarda özellikle kalite ve güvenirlikle ilgili sorunlar dikkat çekerken bazı araştırmalarda ise teknolojik uygulamaların rehabilitasyonu destekleyen yönü vurgulanmaktadır. Bazı platformlar ise araştırmalar da kolay değerlendirme yapma amacıyla bulunmaktadır. Sonuç olarak internet tabanlı rehabilitasyon araştırmaları hızla artmaktadır. Daha ileri sağlık araştırmaları için yapılan rehabilitasyonla ilgili araştırmalarda teknolojinin yerini tespit etmek önemlidir.

Anahtar Kelimeler – Rehabilitasyon, Egzersiz, İnternet, Araştırma, Sağlık

GİRİŞ

İnternet, sağlık bilgi kaynağı olarak diğer kaynaklara kıyasla birçok özgün özelliği barındırmaktadır (1). Daha önce hastalar, doktorlar, aile büyükleri veya geleneksel medya uzmanları gibi konunun "bir bilenini" dinlerken, günümüzde internet sayesinde bu dinleme süreci değişmiştir. Artık hastalar, yalnızca bilgi almakla kalmayıp, aynı zamanda kendi deneyimlerini ve sağlık bilgilerini paylaşma imkanı da bulmaktadırlar. İnternet, bireylere hastalık deneyimlerini aktarmak ve sağlık bilgilerini paylaşmak için yeni bir ifade alanı sunmaktadır. Ayrıca, internet aracılığıyla hastalar, doktora soramadıkları soruları zamansız ve mekansız bir şekilde sorma fırsatına sahip olmaktadırlar (1).

Son yıllarda geleneksel kaynaklar yerine çevrimiçi kaynakları tercih eden kişilerin sağlık bilgisi arayışında önemli bir artış gözlemlenmektedir (2, 3). Dünya çapında çeşitli araştırmalar yoluyla bireylerin sağlık bilgisi aramak için interneti kullandıkları belirlenmiştir. Kanada'da yapılan bir çalışmada Kanadalı %70 bireyin (4), Fransa'da 15 ile 30 yaş arası internet kullanan

bireylerin %48,5'inin (5), ve internet kullanıcıların %72'sinin tıbbi veya sağlık bilgisi aramak için interneti kullandığı bildirilmiştir (6). Türkiye İstatistik Kurumu 2020 yılı verilerine göre 16 ile 74 yaş arasındaki bireylerde internet kullanımı %79,0 olup, evde internet erişim imkânının %90,7 olduğu gözlenmiştir (7). Türkiye'de internetin sağlık amaçlı kullanımı için 8001 katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada katılımcıların %78,8'inin sağlıkla ilgili herhangi bir konuda bilgi amaçlı internete başvurduğu tespit edilmiştir (8).

Geleneksel rehabilitasyon hizmetleri, hastanede kalış sırasında veya özel kliniklere periyodik ziyaretlerin bir parçası olarak sağlık uygulayıcılarıyla bire bir etkileşimlere dayanan fizik tedavi seanslarına büyük ölçüde dayanır. Ancak rehabilitasyon hizmetlerine erişim sorunu, koronavirüs salgını aşamasında gerekli olan mesafe önlemleri ve sağlık sisteminin aşırı yüklenmesini önlemek gibi sorunlar rehabilitasyon ziyaretlerinde azalmaya yol açabilir. Dahası, insan kaynaklarının eksikliği hastaların aldıkları terapinin dozunu ve kalitesini etkileyebilir (9). Ek olarak klinikten taburcu olduktan sonra, fiziksel aktivitelerde işlevsel sonuçların sürdürülmesi için gerekli olan evde devam eden rehabilitasyon yönetimi için sınırlı destek vardır (10). Bu amaçla, hastaların uzun vadeli yönetimini daha verimli bir şekilde kolaylaştıran sürdürülebilir yaklaşımlara ihtiyaç vardır (11, 12). Zaman, mesafe, maliyetler ve klinik tesislere sınırlı erişimle ilgili rehabilitasyon hizmeti sınırlamalarına olası yanıtlar olarak yeni gelişmeler ortaya çıkmıştır (13). Bunlar çeşitli Sosyal Medya araçları, Yapay Zeka, İnternet Platformları veya Video Platformları gibi çevrim içi araçlar olabilir. Bireyler tüm bu araçlar yardımıyla rehabilitasyon süreciyle ilgili bilgiler elde edip bu sürece katkı sunabilmektedir.

Çevrimiçi rehabilitasyon bilgisi son yılllarda yaygın kullanılmaya başlanmış ve çeşitli platformlar bu amaçla kullanılmaktadır. Sağlıklı bir toplum ve rehabilitasyona yönelik bazı engelleri aşmak için internet aracılığıyla doğru bilgiye ulaşmak ve bu çerçevede yapılan çalışmaların incelenmesi önemlidir. Bu amaçla bu bölümde literatürde internetin aktif kullanımıyla ilgili çalışmaların derlenmesi amaçlanmıştır.

Sosyal Medya Araştırmaları

Akıllı telefonlar ve tablet gibi teknolojik araçların kullanımı hızla yayılmaktadır. Beraberinde mobil uygulamaların da kullanımı hızla artmaktadır (Kamel Boulos, Giustini, & Wheeler, 2016). Son verilere göre, dünya nüfusunun yaklaşık % 59'u sosyal medyayı kullanıyor, bu da sayıca yaklaşık 4,76 milyar kullanıcıya denk gelmektedir (S.). Bununla birlikte sağlık alanında da bu sosyal uygulamalar yer almaya başlamaktadır. Facebook, Twitter, LinkedIn, Whatsapp ve Instagram popülerlik kazanan sosyal medya araçlarıdır ve sağlık alanına entegre edilebilmektedirler (Kamel Boulos et al., 2016). Özellikle son on yılda sosyal medya, iletişim ve etkileşim için kritik bir araç olarak ortaya çıkmıştır (Chaudhary & Dhillon,

2022). Sosyal medya aracılığıyla bilgi halka kolay bir şekilde ulaşmaktadır. Ayrıca sağlık profesyonelleri ve hastalar arasında etkileşim artmaktadır (Moorhead et al., 2013). Rehabilitasyon alanında sosyal medya ile ilgili bilimsel araştırmalar farklı amaçlarla tasarlanmaktadır. Kullanıcı tabanı hızla büyüyen sosyal medya platformlarında uzmanların veya profesyonellerin denetimi ve onayı olmadan herkesin erişebileceği içerikler kontrolsüz bir şeklide yayılmaktadır (Giagio et al., 2023). Bu nedenle bazı araştırmalar sosyal medyada yer alan fizik tedavi ve rehabilitasyonla ilgili bilgilerin kalitesini değerlendirirken (Rudin & Waring, 2022; Wageck et al., 2023), bazı çalışmalar da bu bilgilerin hastaların tedavilerine dahil edilmesinin etkilerini analiz etmektedir (Chaudhary & Dhillon, 2022; A. Muntaner-Mas, Vidal-Conti, Borràs, Ortega, & Palou, 2017). İnfodemiyoloji, araştırmacıların sosyal medyada üretilen verileri kullanarak halk sağlığı sorunlarını daha iyi anlama ve analiz etmek için yeni bir çalışma alanıdır (Eysenbach, 2009). Bu bölümde farklı sosyal medya platformları kullanılarak fizyoterapi ve rehabilitasyonla ilgili araştırmaların genel yapısı özetlenecektir.

Instagram uygulaması kullanıcıların her yerde ve her zaman fotoğraf ve video paylaşmalarına olanak tanıyan bir platformdur (Liu, Perdew, Lithopoulos, & Rhodes, 2021). Instagram uygulaması kullanılarak farklı bilimsel araştırmalar yayınlanmıştır. Hamilelik ve doğum sırasında sıklıkla görülen idrar kaçırma ve pelvik organ sıkması durumlarda pelvik taban kas eğitimine dair Instagramda yer alan bilgiler incelenmiştir. Araştırmaların çoğunda bilgilendirici müdahalelerin olduğu bunun yanında reklam gibi içeriklerinde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca pelvik taban kas eğitiminin sayfaların çoğunda faydalı bir yaklaşım olarak bildirildiği ifade edilmiştir (Rudin & Waring, 2022). Araştırmanın sonuçları gebelikle ilgili çok arama yapılması nedeniyle kamuoyunun durumunu tespit etmek açısından önemlidir.

Toplumun yaşam tarzı davranışları hakkında bilgi sahibi olmak için de Instagram kullanılabilir. Bu amaçla Liu ve ark. nın çalışmasında bireylerin egzersiz alışkanlığı ile Instragram metrikleri (fitness hesaplarını takip ve fiziksel aktivite ile ilgili gönderiler) arasında önemli ilişki olduğu bulunmuştur (Liu et al., 2021).

Diğer konu sosyal medyada yer alan bilgilerin doğruluğunun ve kalitesinin değerlendirilmesidir. 2023 yılında yapılan bir araştırmada Instagram ve Twitter'de fizik tedavi hakkında paylaşılan bilgilerin referanslarının varlığı ve bilginin kalitesi değerlendirilmiştir. Fizik tedavi ve rehabilitasyonla ilgili seçilen 632 gönderiden sadece %14'ünün referansları belirttiği ve belirtilen referansların da metedolojik kalitelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (Wageck et al., 2023). Başka bir araştırmada hamilelik döneminde fiziksel aktivitelere yönelik Instagram'da verilen fiziksel aktivite tavsiyelerinin güvenlik uyarıları olup olmadığı incelenmiştir. 'Egzersizden kaçının/değiştirin, denemeden önce bir sağlık uzmanına danışın ve/veya

belirti/semptomlara dikkat edin' şeklinde uyarılara sahip bilgilendirmelerin %14 oranında olduğu tespit edilmiştir. İncelenen sayfaların %50 ye yakını güvenli olmayan ya da güvenlik endişeleri olan egzersizler hakkında önerilerde bulunduğu belirtilmiştir (Libby, 2020).

Bazı araştırmalarda ise Instagram tedavi programını destekleyici bir yaklaşım olarak kullanılmıştır (Chaudhary & Dhillon, 2022; Libby, 2020; A. Muntaner-Mas et al., 2017). Üniversiteli genç kadınlarda 2020 yılında yapılan bir araştırmada her iki gruba egzersiz önerilerinde bulunulurken deney grubuna egzersiz tavsiyelerine yönelik ilginç Instagram gönderileri gönderilmiştir. Müdahale programından sonra hastalar bu tarz gönderilerin paylaşılmasını istemişlerdir. Ayrıca deney grubunun egzersiz yapma konusunda daha yüksek öz yeterliliğe sahip olduğu gözlenmiştir (Chaudhary & Dhillon, 2022). Benzer şekilde 12 hafta boyunca düzenli haftalık egzersiz programı ve egzersiz bilgilendirmelerinden oluşan Instagram sayfası aracılığıyla yürütülen programın katılımcıların motivasyon ve memnuniyetini artırmada etkili olduğu anlaşılmıştır (Curtis, Ryan, Edney, & Maher, 2020).

Bununla birlikte COVID-19 pandemisi gibi kısıtlanmaların olduğu bazı dönemlerde sosyal medya hastalar için önemli faydalar sağlayabilmektedir. İran'da pandemi sırasında el rehabilitasyonuna yönelik Instagram'da telerehabilitasyonla ilgili aramalar irdelenmiştir. Araştırmanın sonucunda bu dönemde rehabilitasyonla ilgili sayfaların bilgilendirici videolarının sayılarının sınırlı olduğu bildirilmiştir. Pandemi gibi acil durumlarda sosyal medya araçlarının tedavilerin devam etmesi için gerekli ve faydalı olacağı vurgulanmıştır (Farzad, Shafiee, Farhoud, Falahati, & Alirezaloo, 2020).

Whatsapp, dünya çapında 700 milyondan fazla kişi tarafından kullanılan, kullanıcıların birbirlerine kısa mesaj ya da fotoğraf/video gibi medya türlerini göndermelerine olanak tanıyan sosyal iletişim araçlarındandır (A. Muntaner-Mas et al., 2017).

COVID-19 pandemisi sırasında hastaların sağlık hizmetlerine ulaşmaya devam etmeleri ve tedavilerini aksatmamaları için WhatsApp uygulamasından sıklıkla yararlanılmıştır (Ho & Merchant, 2022). Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların ebeveynlerini WhatsApp grubuna dahil ettikleri araştırmada her gün 15-20 dk fiziksel aktiviteyi artırmaya yönelik egzersiz videoları yüklenmiştir. Ebeveynlerin bu durumdan çok memnun oldukları ve çocukların fiziksel aktivite düzeyinin de pandemiye rağmen geliştiği gösterilmiştir (Esentürk & Yarımkaya, 2021). Alzheimer hastalığı olan bireylere de pandemi sırasında müzik terapisiyle birlikte 3 ay boyunca Whatsapp uygulaması üzerinden görüntülü görüşme aracılığıyla antrenman yapılmıştır. Araştırmanın sonucunda bu yöntemin hastaların bilişsel ve fiziksel performansını iyileştirmede etkili olduğu bulunmuştur (Shokri, Mohammadian, Noroozian, Amani-Shalamzari, & Suzuki, 2023). Karimian ve ark. nın çalışmasında da pandemide evde eğitim gören ergenlerde kas-

iskelet sistemi semptomları için egzersiz ve ergonomik tavsiye vermek ve çevrimiçi olarak bilgilendirmeler yapmak amacıyla WhatsApp uygulaması kullanılmıştır (Karimian et al., 2024).

Bunun dışında diyabetli hastalarda fiziksel aktivite takip desteği (Al-Ghafri et al., 2020) ve fiziksel aktivite ile ilgili video, fotoğraf paylaşmak amacıyla (Yaagoob et al., 2024), diz osteoartritli hastalarda rehabilitasyon programını hatırlatmak amacıyla (Rafiq, Hamid, & Hafiz, 2021) da araştırmalarda WhatsApp uygulaması yer almıştır.

WhatsApp desteği yanık hastalarının taburculuk sonrası rehabilitasyon programına devamı (Rouzfarakh, Deldar, Froutan, Ahmadabadi, & Mazlom, 2021), yaşlı hastalarda fiziksel uygunluk parametrelerini geliştirmek (Adrià Muntaner-Mas, Vidal-Conti, Borras, Ortega, & Palou, 2017), kronik boyun ağrısı olan hastalarda rehabilitasyona destek olmak (Andias, Sa-Couto, & Silva, 2022), akciğer kanseri hastalarında da egzersizlerin hatırlatılması (Takemura et al., 2024) amacıyla çalışmalara dahil edilmiştir.

Premenstrüel sendromlu genç kadınlarda pilates programına ek olarak yaşam tarzı değişiklikleri ve motivasyonel ifadeler için WhatsApp mesajları kullanılmıştır (Balmumcu & Ozturk, 2024). WhatsApp mesajları, Shakerinejad ve ark.nın çalışmasında ise kadınları fiziksel aktiviteye teşvik etmek amacıyla (Shakerinejad et al., 2023), ergenlerde fiziksel aktivite davranışı kazandırmak (Ceylan & Erol, 2024), Suudi Arabistan'daki kadın üniversite öğrencilerini fiziksel aktiviteyi teşvik etmek (Alshahrani et al., 2021) amacıyla araştırmalarda yine tercih edilmiştir.

Bazı araştırmalarda ise WhatsApp uygulamasının görüntülü görüşme özelliği kullanılmıştır. Video konferans özelliği, yaşlı yetişkin bireylerde fiziksel performansı geliştirmek amacıyla (Elmas, Cemali, & Livanelioğlu, 2024) ve omuz rehabilitasyonunda omuz fonksiyonlarını gerçekleştirmek amacıyla tedavi aracı olarak kullanılmıştır (Sahu, Rathod, Phadnis, & Bansal, 2021).

Twitter, aslında şu anda X diye bilinmektedir. Bilgi paylaşma, sosyalleşme, haberlerin takip edildiği kısa mesajların yayınlandığı sosyal bir platformdur (Hemsley, Dann, Palmer, Allan, & Balandin, 2015). Sağlıkla ilgili konularda da kamuoyu ilgisinin analizi için Twitter önemli datalar sunmaktadır. Ayrıca katılımcılarla iletişim halinde olmak için de kullanılabilmektedir (Sinnenberg et al., 2017). Beyin hasarı rehabilitasyonunda rehabilitasyona destek için sanal gerçeklik ile ilgili aramaları tespit etmek (Brassel, Brunner, Campbell, Power, & Togher, 2024), toplumun kişisel sağlık ve fiziksel aktivite düzeylerini tahmin etmede (Teodoro & Naaman, 2021), fiziksel aktivite ile ilgili tweetlerin coğrafi ve sosyoekonomik özelliklerle ilişkisini belirlemek (Nguyen et al., 2016) amaçlarıyla literatürdeki araştırmalarda Twitter bir araç olarak kullanılmıştır.

Karami ve ark. nın çalışmasında incelenen 4.5 milyon tweetin %16,6'sında egzersizle ilgili olduğu bildirilmiştir. Egzersizle ilgili tweetler de genel olarak obezite ile birlikte aranmıştır. Bu verilerin özellikle halk

sağlığı uzmanları için toplumun görüşlerini anlamada faydaları bulunmaktadır (Karami, Dahl, Turner-McGrievy, Kharrazi, & Shaw, 2018). Başka bir araştırmada ise Twitter mikro bir blog olarak genç kızların birbirleriyle sosyal iletişimleri sayesinde egzersiz yapmalarını teşvik etmek ve motivasyonlarını artırmak amacıyla kullanılmıştır (Young, 2010). Reis ve ark.nın çalışmasında ise fiziksel olarak aktif olan bireylerin ruh sağlığı ile ilgili attığı tweetler ve aktivite düzeyi düşük olanlarınkilerle karşılaştırılmıştır. Aktivite düzeyi yüksek olan grubun depresyon veya kaygı ile ilgili daha az tweet attıkları bulunmuştur (Landeiro Dos Reis & Culotta, 2015). Bu da aslında Twitter analizinin sosyal yaşam aracılığıyla kişilerin durumları ve egzersizin etkileri hakkında önemli fikirler vermektedir. Başka bir araştırmada ise COVID-19 pandemisi sırasında duygu analizi için Twitter kullanılmıştır. İlk 12 ayda daha çok hastalıkla ilgili aramalar varken sonrasında daha çok egzersizle ilgili aramalara odaklanıldığı görülmüştür (Tokac, McKeever, & Razon, 2024). Nishiwaki ve ark. çalışmasında ise deney grubundaki bireylerin aktivite monitörüne ek olarak gün içindeki fiziksel aktivite durumları ile ilgili tweet atmaları istenmiştir. Bu durumun sadece aktivite monitörü kullanan gruba göre fiziksel aktiviteyi artırmada daha etkili olduğu bulunmuştur (Nishiwaki et al., 2017).

Facebook, arkadaşlarla resim ve durum gönderileri paylaşmak, ilgi çekici içerikleri takip etmek (örn. kuruluşlar, haber platformaları) ve güncel olaylardan ve popüler trendlerden haberdar olmak için kullanılmaktadır. Bununla birlikte sağlıkla ilgili araştırmalarda da büyük potensiyel sunmaktadır (Pedersen & Kurz, 2016). Facebook, davranış değişikliği için hedef belirleme ve kendini izleme, motivasyonel bildirimler sunma, etkileşimli gönderiler, kamuoyu yoklamaları ile sosyal desteği artırma, kişiye özel geri bildirimi artırma ve eğitici bilgi sağlamanın yanında fizikse aktivite alışkanlığı kazandırmak amaçlarıyla kullanılmaktadır (Lau, Wang, Ransdell, & Shi, 2022).

Facebook'un fiziksel olarak aktif olmayı teşvikini belirlemek amacıyla 2022 yılında yapılan bir meta-analizde 18 araştırmanın incelenmesi sonucunda fiziksel aktivite seviyesini artırmada etkili olduğu ve kardiyovasküler sağlık, vücut kompozisyonu ve sosyal destek olarak da faydalı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Duregon et al., 2022).

Chang ve ark. nın çalışmasında Facebook canlı yayınıyla yaşlı yetişkinlere uzaktan fiziksel aktivite yaptırılmıştır. 8 haftalık müdahale sonrası yaşlı bireylerin fiziksel zindelik parametrelerinde anlamlı değişiklik izlenmiştir (S. H. Chang et al., 2021). Metabolik sendromu olan katılımcılarda da facebook tabanlı fiziksel aktivite müdahalesinin günlük adım sayılarını artırmada etkili olduğu ve adım sayısındaki artışın da metabolik parametrelerle ilişkili olduğu bulunmuştur (Chee, Hazizi, Barakatun Nisak, & Mohd Nasir, 2014). Kanser hastalarında da Facebook tabanlı fiziksel aktivite müdahalelerinin etkili olduğu gösterilmiştir (Valle, Tate, Mayer, Allicock, & Cai, 2013).

Video Platformu Araştırmaları

Videolar görsel yöntemlerle ve hikayeleştirerek çeşitli sağlıkla ilgili bilgileri ve önerileri hastalara sunabilmektedir. Özellikle sağlıkla ilgili daha düşük okuryazarlığa sahip bireylerin daha rahat anlamasını sağlayıp aynı zamanda daha çok kitleye ulaşabilmeyi de sağlamaktadır (Gao, Yin, Peng, & Wang, 2022). Genel olarak video platformları etkileşim, eğlence ve eğitim amaçlarıyla kullanılmaktadır. YouTube, Instagram ve TikTok gibi platformlar video yükleme özelliği için kullanılan platformlardandır (Rupapara, Thipparthy, Gunda, Narra, & Gandhi, 2020). Bu bölümde özellikle Instagram araştırmalarından daha önce bahsedildiği için YouTube ve TikTok'ta fizyoterapi ve rehabilitasyonla ilgili araştırmalar irdelenecektir.

Youtube, ücretsiz olarak erişilebilen, insanların video izlemenin yanı sıra video paylaşabilmesine de olanak tanıyan bir video paylaşım sitesidir. Sağlıkla ilgili bilgilerin paylaşılması ve rahatça erişilebilmesi için de sağlık problemleri olan kişiler için ulaşılabilecek bir platformdur (Kocyigit, Nacitarhan, Koca, & Berk, 2019). Kullanıcıların büyük çoğunluğunun %70'in üzerinde bir oranla bu platforma cep telefonları aracılığıyla erişmesi daha çekici hale getirmektedir (Osman, Mohamed, Elhassan, & Shoufan, 2022).

Bununla birlikte YouTube'un rehabilitasyon uygulamaları ile ilgili önemli sorunu hastaların direk terapistle görüşmesine olanak tanımadığı için gerçek zamanlı bir etkileşime izin vermemesidir. Tedavi aracı olarak araştırmalarda YouTube sağlıkla ilgili videoların hastalara izletilmesine dayanmaktaydı (Manasco, Barone, & Brown, 2010). Diğer önemli sorun ise sağlıkla ilgili videoların büyük çoğunluğunun düşük kalitede olmasıydı. Ayrıca buradaki diğer önemli sorun ise video popülerliğine dayalı bir sistemin olması nedeniyle kullanıcıların video kalitesinden bağımsız daha popüler videoları ilk sıralarda görmeleriydi (Osman et al., 2022).

Youtube ile ilgili fizyoterapi ve rehabilitasyonla ilgili aramaların büyük çoğunluğu hastalara bilgilendirme sunan videoların kalite ve güvenirliği ile ilgilidir. Bu tarz araştırmalar YouTube arama kısmına arama sözcüklerinin girilmesi çıkan videoların kalite, güvenlik ve güvenirliğinin araştırmacılar tarafından değerlendirilmesini içermektedir. Ek olarak beğeni ve yorum sayısı gibi yüklenen videolara ait özellikleri de incelemekteydi (Kocyigit et al., 2019; Sari, Bazancir Apaydin, & Sari).

Luiz ve ark. tarafından COVID-19 pandemisi sırasında fiziksel egzersiz tavsiyeleri veren videolar incelenmiştir. Konuyla ilgili video sayılarının pandemi döneminde arttığı fakat halk tarafından kullanılması için rehberliğe ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (Vancini et al., 2022). Ankilozan spondilitli hastalara yönelik önerilen egzersiz videolarının yarısının yüksek kalitede (Kocyigit et al., 2019), pelvik taban kas eğitimine yönelik önerilen videoların incelenmesi sonucunda da videoların büyük çoğunluğunun faydalı bilgiler sunduğu ve orta derecede güvenilir olduğu (Culha, Seyhan Ak, Merder, Ariman, & Culha, 2021) gösterilmiştir. Bununla birlikte disfajiye

yönelik iyi kalitede egzersizlerin olduğu fakat egzersiz havuzunun düşük, orta ve yüksek kalitedeki videoların karışımından oluştuğundan egzersiz önerilerini hastalara sağlık profesyonellerinin önermesi gerekliliğinin üzerinde durulmuştur (M. C. Chang & Park, 2021). Buna karşın diğer araştırmalarda romatoid artritli hastalara yönelik verilen önerilerin ise kısmen güvenilir ve orta kalitede (Sari et al.), migren hastaları için de daha kaliteli egzersiz videolarına ihtiyaç olduğu (Reina-Varona et al., 2022) da belirtilmiştir.

2022 yılında yapılan bir araştırmada ise YouTube tedavinin bir parçası olarak kullanılmıştır. Pandemi döneminde haftada bir YouTube'dan derlenmiş egzersizle ilgili videoların izletilmesinin uygulanabilir olduğu gösterilmiştir. Ek olarak katılımcıların kas kuvveti, uyku kalitesi ve fiziksel aktivite düzeylerinin de iyileştiği belirtilmiştir (McDonough, Helgeson, Liu, & Gao, 2022).

Tiktok, kullanıcıların kısa süreli video paylaşmasına, beğenmesine ve yorum yapmasına olanak tanıyan platformdur (Bethell, Anastasio, Taylor, et al., 2023). Dünya çapında 1.5 milyardan kullanıcıya sahiptir ve son yıllarda sağlıkla ilgili bilgi paylaşımı hızlı bir şekilde artış göstermiştir. Buna paralel olarak Tiktok kullanılan sağlık araştırmaları da artış göstermektedir (Sattora, Ganeles, Pierce, & Wong, 2024). YouTube çalışmalarına benzer şekilde Tiktok araştırmaları da paylaşılan videoların/bilgilerin kalitesine odaklanmaktadır. Genel olarak araştırmalar konu ile ilgili hashtagler aracılığıyla videolara ulaşmaktadır. Videoların içerikleri uzmanlar tarafından çeşitli değerlendirme ölçekleri kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Daha sonra ilgili videoların görüntüleme, beğeni, paylaşım, yorum sayısı gibi video özellikleri de incelenmektedir (Bethell, Anastasio, Adu-Kwarteng, Tabarestani, & Lau, 2023; Bethell, Anastasio, Taylor, et al., 2023).

Bethell ve ark. nın çalışmasında omuz instabilitesine yönelik verilen egzersizlerin kalitesi değerlendirilmiştir. Sağlık profesyonelleri tarafından yüklenen videoların genel kullanıcı videolarına göre daha yüksek kalitede içeriğe sahip olduğu bildirilmiştir (Bethell, Anastasio, Taylor, et al., 2023). Başka bir çalışmada ise Tiktok 'da yer alan skolyoza özgü egzersizlerin kalitesi ve uygunluğu incelenmiştir. Sonuç olarak yazarlar tarafından skolyoz için verilen egzersiz programının bilgi edinmek için uygun bir kaynak olmadığını bildirmişlerdir (Jang, Kim, Kang, & Cho, 2022). Karpal tünel sendromuna incelenen videolar için de benzer sonuçlar mevcuttu (Briggs et al., 2024). Ön çapraz bağ rehabilitasyonu için incelenen videoların da kalitesinin düşük olduğu gözlemlendi. Yüklenen videoların %84'ünün genel halk tarafından yüklenmiş olması sonucunda yazarlar sağlık profesyonellerinin daha dikkatli olması konusunda uyarıda bulunmuşlardır (Bethell, Anastasio, Adu-Kwarteng, et al., 2023). Genç popülasyona yönelik olan araştırmaların aksine Welch ve ark.nın çalışmasında daha ileri yaş cerrahisi olan total diz artroplastisi cerrahisi sonrası yüklenen egzersiz

videolarının içeri değerlendirilmiştir. Genel olarak yüklenen videoların düşük kalitede olduğu gösterilmiştir (Welch et al., 2024).

Yapay Zeka Araştırmaları

Yapay zeka, büyük veri kümelerini analiz ederek sınıflandırma, tahmin etme veya yararlı sonuçlar elde etme yeteneğine sahip hesaplama algoritmalarının uygulanmasını ifade eden geniş bir terimdir (Rubinger, Gazendam, Ekhtiari, & Bhandari, 2023).

Sağlık sektöründe yapay zekâ hızla yayılmaktadır ve hastalık teşhisi, klinik karar alma, sağlık sonuçlarının izlenmesi ve rehabilitasyon üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Son yıllarda, çeşitli çalışmalar aracılığıyla minimal düzeyde denetlenen, genellikle hastanın evinde, destekli fizik tedavi ve değerlendirmeleri etkinleştirmenin gelecekteki zorluğunu desteklemek için birçok yapay zeka tabanlı yöntem ve çözüm önerilmiştir (Mennella, Maniscalco, De Pietro, & Esposito, 2023). Yapay zeka çözümleri klinisyenlerden daha büyük hacimli ve karmaşık veriyi yorumlayabilir ve daha nesnel değerlendirmeleri kolaylaştırarak hasta değerlendirmesinin hassasiyetini artırabilir (Aung, Wong, & Ting, 2021; Bajwa, Munir, Nori, & Williams, 2021; Garcia-Vidal, Sanjuan, Puerta-Alcalde, Moreno-García, & Soriano, 2019). Bununla birlikte yapay zeka sistemleri otonom uzaktan izlemeyi etkinleştirebilir, rehabilitasyon ziyaretleri arasındaki ilerleme hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir ve fiziksel ziyaretlere olan ihtiyacı tamamen ortadan kaldırabilir. Aynı zamanda yapay zeka ile protez cihazların yeteneklerinin büyük ölçüde gelişmesi, amaçlanan kas hareketlerinin daha iyi tahmin edilebilirliğini artırmıştır (Labarrière et al., 2020).

Çeşitli çalışmalarda birçok araştırmacı analiz ve tedavi sonuçlarını iyileştirmeye ve dolayısıyla genel sağlık sektörünün etkinliğini artırmaya yardımcı olmak için aktif olarak yapay zekayı kullanmaktadır (Mamoshina, Vieira, Putin, & Zhavoronkov, 2016; Yu, Beam, & Kohane, 2018). Yapay zeka teknolojisi, aynı zamanda üst ve alt ekstremite rehabilitasyon değerlendirmesi alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu akıllı algoritmalar hastanın durumunu nesnel olarak değerlendirebilir. Yapay zeka, makine öğrenimi ve bilgisayarlı görme gibi farklı alanlardan oluşur. Son yıllarda, görüntü tanıma ve konuşma tanıma gibi birçok alanda önemli bir rol oynamıştır (Mu, Dai, & Ma, 2021). Makine öğreniminin giriş sinyalini önceden işlemesi ve "özellikleri" çıkarması, ardından en iyi modeli öğrenmek/optimize etmek için özellikleri modele giriş olarak kullanması gerekir. Makine öğrenimi, derin/soyut özellikleri öğrenme süreci olarak da anlaşılabilir. Yapay zeka teknolojisine dayalı çeşitli nesnel değerlendirme yöntemleri bulunmaktadır. Bunlar: sEMG sinyal özelliklerine dayalı değerlendirme, hareket yörüngesi hata özelliklerine dayalı değerlendirme, eklem hareket açısı özelliklerine dayalı değerlendirme, eklem açısal hız özelliklerine dayalı değerlendirmedir. Bu yöntemler farklı sinyaller için farklı özellikler çıkarır ve bu özellikler nesnel değerlendirme algoritmasını öğrenmede/optimize etmede önemli bir rol oynar (Mu et al., 2021).

Büyük kentsel alanlarda internet hizmetlerinin giderek daha fazla benimsenmesiyle, sanal rehabilitasyon veya Telerehabilitasyon daha yaygın ve ana akım hale gelmiştir (Boukhennoufa, Zhai, Utti, Jackson, & McDonald-Maier, 2022). Yapay Zeka, sanal rehabilitasyon ortamında çeşitli hasta sağlık sonuçlarının değerlendirilmesi, tanınması ve tahminini içeren araştırma sorularını ele almak için kullanılması için fırsatlar yaratır (Capecci et al., 2019; Rivas, Orihuela-Espina, Sucar, Williams, & Bianchi-Berthouze, 2019). Yapay zekanın sanal rehabilitasyon ortamında, hastanın hareket ve fiziksel aktivite analizini, fiziksel egzersiz değerlendirmesini, ağrı tespiti ve ölçümünü, duygusal durum analizini ve rehabi,litasyona uyumunu tahmini etmede kullanıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Capecci et al., 2019; Eichner, Granados, & Saha, 2022; Rivas et al., 2019). Yapılan bir derleme çalışmasında kişiselleştirilmiş ve ayakta tedavi rehabilitasyon hizmetlerinin, yapay zekayı sanal rehabilitasyon platformlarına entegre ederek hastalara evde sunulabileceğini göstermiştir. Yapay zeka destekli ev tabanlı sanal rehabilitasyonun, yüz yüze rehabilitasyondan ve yapay zeka destekli olmayan ev tabanlı sanal rehabilitasyondan daha etkili olduğu bulunmuştur (Abedi, Colella, Pakosh, & Khan, 2024).

Yapay zekanın pediatrik rehabilitasyonda da uygulandığı görülmüştür. Bu, terapötik süreçteki adımları basitleştirme ve hasta yükünü azaltma ve rehabilitasyon hizmetlerini özelleştirme olanağı sağlama potansiyeline sahiptir. Çocukların ve gençlerin günlük yaşam aktivitelerine katılımını iyileştirmek için yapay zekanın kullanımıyla ilgili araştırmalar da bulunmaktadır. Bu bağlamda yapılan bir derleme çalışmasında çoğu müdahalenin robotik ve insan makine etkileşimi dahil olmak üzere birden fazla yapay zeka uygulaması kullanıldığı göstermiştir. Makine öğrenimi ve doğal dil işleme gibi diğer yapay zeka türleri daha az yaygın olarak kullanıldığı da belirlenmiştir. Ancak yapay zekanın pediatrik rehabilitasyonda katılım odaklı müdahalede potansiyel faydaları olduğu gösterilmiştir (Kaelin, Valizadeh, Salgado, Parde, & Khetani, 2021).

Mennella ve ark. yaptığı sistematik derleme çalışmasında rehabilitasyon hizmetlerinde uzaktan izleme ve akıllı yardımı desteklemek için makine öğrenimi yöntemleri ve uygulamalarıyla ilgili çalışmalar sunulmuştur. 35 makalenin incelenmesi sonucunda gözetimsiz hareket yakalama teknolojilerinin, uzaktan ve akıllı izlemeyi desteklemek için stratejik uygulamalar olduğu görülmüştür. Ayrıca aktivite tanıma, hareket sınıflandırması ve klinik durum tahmininin algoritmaların ele aldığı ana görevler olduğu belirlenmiştir (Mennella et al., 2023).

Vourganas ve ark. COVID-19 sonrası sosyoekonomik nedenler, gözetimsiz ev tabanlı rehabilitasyonu, katılımı ve motivasyonu desteklemek için kişiselleştirilmiş yapay ortam zekasının ihtiyacına yönelik hasta merkezli, kişiselleştirilmiş ev tabanlı rehabilitasyon destek sistemini sunmuşlardır (Vourganas, Stankovic, & Stankovic, 2020).

Sonuç olarak yapay zeka destekli rehabilitasyon çalışmalarında, yapay zekanın rehabilitasyona erişilebilirliği artırdığı, verimliliği arttırdığı ve daha spesifik bakım yoluyla rehabilitasyon hizmetlerine katılımı ve motivasyonu artırdığı görülmüştür. Ancak rehabilitasyon alanında yapay zekanın kullanımı ile ilgili yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

İnternet Platformları Araştırmaları

İnternet kullanıcılarının neredeyse tamamı bilgiye erişmek için arama motorlarını kullanmaktadır. Çeşitli internet platformları aracılığıyla çevrimiçi arama sorguları yapılmaktadır. Bunlar; Google Trends, Baidu, Microsoft Bing, DuckDuckGo, Yandex, Yahoo! gibi farklı arama motorları veya internet motorlarıdır (Mavragani, Ochoa, & Tsagarakis, 2018). Çevrimiçi platformların tamamen kontrolsüz olduğu düşünüldüğünde, sağlık/rehabilitasyon gibi hassas konularda çevrimiçi bilgilerin içerik, güvenilirlik ve okunabilirlik açısından da incelenmesi gerekir (Sultanoğlu & Ataoğlu, 2022). Bu alanda yapılan çalışmalar da popülerlik kazanmıştır.

Web teknolojileri rehabilitasyon alanında da kullanılan bir platform olarak düşünülebilir. Şemsiye bir terim olan Web 2.0 içerik oluşturma ve depolama, bilgi paylaşımı, bilgiye kolay erişim, değerlendirme ve görselleştirme gibi çeşitli olanaklar sağlamaktadır (Ayvat et al., 2024). Bu nedenle rehabilitasyon alanında çeşitli değerlendirmeleri yapma egzersizleri görsel olarak sunma gibi çeşitli imkanları sunmaktadırlar.

Web 2.0 teknolojileri içerisinde çevrimiçi sınıf oluşturmak, toplantı veya ders düzenlemek için 'Microsoft Teams', 'Zoom' ve 'Google Meet' araçları, ortak çalışmaya ortam sağlayan uygulamalar için 'MindMeister' ve 'Padlet' araçlarının kullanımı, içerik geliştirmek için 'Canva', 'Adobe Acrobat Pro', 'Piktochart', 'Genially', 'Adobe Illustrator' ve 'Camtasia' programları, veri toplamak ve bu verileri paylaşmak için 'Survey Monkey' ve 'Google Forms', interaktif soru araçlarından olan 'Kahoot', 'Quizizz' ve 'Quizlet' , online kurs veya eğitim platformlarından 'Udemy', 'edX', 'Coursera', 'Ted Talks' ve 'Khan Academy' araçları bulunmaktadır (Ayvat et al., 2024).

Yapılan bir çalışmada ampute rehabilitasyonu ile ilgili çevrimiçi bilgi sağlayan web sitelerinin bilgi içeriği, okunabilirliği, güvenilirliği ve kalite düzeylerini incelemişlerdir. Google arama motoruna "ampute rehabilitasyonu" yazılarak taranan tüm web siteleri incelenmiştir. Sonuç olarak ampute rehabilitasyonu konusunda bilgi veren Türkçe web siteleri içerik açısından çok yetersiz, okunması zor, kalitesiz bulunmuştur (Yılmaz & Karpuz, 2023). Sağlıklı bireylerde fiziksel fonksiyonların değerlendirmesi için online değerlendirmelerin yapıldığı bir çalışmada Google Meet ve Zoom toplantı platformları seçilmiştir. Seçilen parametrelerin bu platformlar aracılığıyla değerlendirilebileceği gösterilmiştir (Topluoğlu, 2023).

Literatürde online anket platformu olan Survey monkeyin de kullanıldığı çalışmalara rastlanmıştır. Field ve ark. survey monkey kullanarak yaptıkları çalışmada egzersizin, COVID-19 gibi pandemiler

sırasında dokunma yoksunluğuyla ilgili sorunları azaltabildiğini göstermişlerdir (Field, Poling, Mines, Bendell, & Veazey, 2020). Benzer şekilde kardiyak rehabilitasyon programlarında verilen bir egzersiz eğitiminin özelliklerinin tespiti için yaptıkları bir çalışmada tüm bireylere Survey Monkey platformuna bir bağlantı aracılığıyla çevrimiçi ankete katılmaya davet eden bir e-posta gönderilmiştir (Abell, Glasziou, Briffa, & Hoffmann, 2016).

Teknolojik gelişmeler mesafe, zaman ve maliyet gibi engellerin çözülmesine yardımcı olabilir. Hastalıkların yan etkilerini değerlendirebilen ve tedavi edebilen telerehabilitasyon sistemlerinin sunulabileceği programlara erişimi artırmak çeşitli çalışmalar yürütülmüştür (Galiano-Castillo et al., 2014; McCue, Fairman, & Pramuka, 2010). Yapılan bir çalışmada meme kanseri hastalarında internet tabanlı egzersiz müdahalesinin yaşam kalitesi, ağrı, kas gücü ve yorgunluk üzerindeki etkisi incelenmiştir. Uzaktan rehabilitasyonun geliştirilmesini kolaylaştıran çevrimiçi bir sistem olan e-CUIDATE sistemi kullanılarak bir telerehabilitasyon programı uygulanmıştır. e-CUIDATE sistemi, herkese açık bir arayüz ve ayrı bir özel arayüzden oluşur. Bu çalışmada CUIDATE bulunan araştırma personeli, her katılımcı için en uygun kişiselleştirilmiş egzersiz programını tasarlamıştır (Galiano-Castillo et al., 2016).

Sonuç olarak sağlık daha spesifik olarak rehabilittasyon alanında internet platformları aracılığıyla çeşitli çalışmalar yürütülmüştür ancak bu alanda daha fazla bilgiye erişmek için tüm bu internet platformlarıyla ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak rehabilitasyon alanında internet tabanlı platfromların yer aldığı araştırmaların hızla büyüdüğü gözlenmiştir. Sosyal medya ve video platformları için yapıaln araştırmalarda kalite ve güvenirliğe yönelik incelemelerin yanı sıra bazı araştırmalarda ise rehabilitasyona destek amacıyla kullanıldığı dikkat çekmektedir. Yapay zeka araştırmaları da analiz ve tahminin yanında rehabilitasyon sistemlerine destek olmaktadır. İnternet araştırmaları da yine kamuoyu ilgisinin tespiti ve değerlendirmeleri kolaylaştırmak amaçlarıyla bilimsel çalışmalarda yer almaktadır.

REFERANSLAR

Abedi, A., Colella, T. J., Pakosh, M., & Khan, S. S. (2024). Artificial intelligence-driven virtual rehabilitation for people living in the community: A scoping review. *NPJ Digital Medicine, 7*(1), 25.

Abell, B., Glasziou, P., Briffa, T., & Hoffmann, T. (2016). Exercise training characteristics in cardiac rehabilitation programmes: a cross-sectional survey of Australian practice. *Open Heart, 3*(1), e000374.

Al-Ghafri, T. S., Al-Harthi, S. M., Al-Farsi, Y., Craigie, A. M., Bannerman, E., & Anderson, A. S. (2020). Perceived Changes in General Well-being: Findings from the 'MOVEdiabetes' Physical Activity Randomized Control Trial. *Oman Med J, 35*(4), e149. doi:10.5001/omj.2020.68

Alshahrani, A., Siddiqui, A., Khalil, S., Farag, S., Alshahrani, N., Alsabaani, A., & Korairi, H. (2021). WhatsApp-based intervention for promoting physical activity among female college students, Saudi Arabia: a randomized controlled trial. *East Mediterr Health J, 27*(8), 782-789. doi:10.26719/emhj.21.012

Andias, R., Sa-Couto, P., & Silva, A. G. (2022). Blended-Learning Pain Neuroscience Education and Exercise in High School Students With Chronic Neck Pain: A Randomized Controlled Trial. *Physical Therapy, 102*(6), pzac048. doi:10.1093/ptj/pzac048

Aung, Y. Y., Wong, D. C., & Ting, D. S. (2021). The promise of artificial intelligence: a review of the opportunities and challenges of artificial intelligence in healthcare. *British medical bulletin, 139*(1), 4-15.

Ayvat, F., Doğan, M., Ayvat, E., Kılınç, Ö. O., Sütçü, G., Kılınç, M., & Yıldırım, S. A. (2024). Fizyoterapi ve rehabilitasyon öğrencilerinin Web 2.0 araçlarına yönelik davranışlarının incelenmesi: Hacettepe Üniversitesi örneği. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation, 11*(3), 198-205.

Bajwa, J., Munir, U., Nori, A., & Williams, B. (2021). Artificial intelligence in healthcare: transforming the practice of medicine. *Future healthcare journal, 8*(2), e188-e194.

Balmumcu, A., & Ozturk, N. (2024). The effect of pilates and a WhatsApp-based health intervention program on symptoms of premenstrual syndrome (PMS): A randomized controlled study. *Health Care for Women International, 45*(8), 929-945. doi:10.1080/07399332.2023.2294819

Bethell, M. A., Anastasio, A. T., Adu-Kwarteng, K., Tabarestani, T. Q., & Lau, B. C. (2023). Analyzing the Quality, Reliability, and Educational Value of ACL Rehabilitation Exercises on TikTok: A Cross-Sectional Study. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 11*(12), 23259671231218668. doi:10.1177/23259671231218668

Bethell, M. A., Anastasio, A. T., Taylor, J. R., Tabarestani, T. Q., Klifto, C. S., & Anakwenze, O. (2023). Evaluating the Distribution, Quality, and Educational Value of Videos Related to Shoulder Instability Exercises on the Social Media Platform TikTok. *JAAOS Global Research & Reviews, 7*(6).

Boukhennoufa, I., Zhai, X., Utti, V., Jackson, J., & McDonald-Maier, K. D. (2022). Wearable sensors and machine learning in post-stroke rehabilitation assessment: A systematic review. *Biomedical Signal Processing and Control, 71*, 103197.

Brassel, S., Brunner, M., Campbell, A., Power, E., & Togher, L. (2024). Exploring Discussions About Virtual Reality on Twitter to Inform Brain Injury Rehabilitation: Content and Network Analysis. *J Med Internet Res, 26*, e45168. doi:10.2196/45168

Briggs, D. V., Anastasio, A. T., Bethell, M. A., Taylor, J. R., Richard, M. J., & Klifto, C. S. (2024). How Useful Is TikTok for Patients Searching for Carpal Tunnel Syndrome-Related Treatment Exercises? *Healthcare, 12*(17). doi:10.3390/healthcare12171697

Capecci, M., Ceravolo, M. G., Ferracuti, F., Iarlori, S., Monteriu, A., Romeo, L., & Verdini, F. (2019). The kimore dataset: Kinematic assessment of movement and clinical scores for remote monitoring of physical rehabilitation. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 27*(7), 1436-1448.

Ceylan, F., & Erol, S. (2024). The Effect of a Physical Activity Program Using WhatsApp on Adolescents' Exercise Behavior. *J Sch Nurs, 40*(6), 662-674. doi:10.1177/10598405221132207

Chang, M. C., & Park, D. (2021). YouTube as a Source of Patient Information Regarding Exercises and Compensated Maneuvers for Dysphagia. *Healthcare, 9*(8). doi:10.3390/healthcare9081084

Chang, S. H., Wang, L. T., Chueh, T. Y., Hsueh, M. C., Hung, T. M., & Wang, Y. W. (2021). Effectiveness of Facebook Remote Live-Streaming-Guided Exercise for Improving the Functional Fitness of Community-Dwelling Older Adults. *Front Med (Lausanne), 8*, 734812. doi:10.3389/fmed.2021.734812

Chaudhary, K., & Dhillon, M. (2022). "# FITNESS": impact of Instagram on exercise adherence and self-efficacy. *International Journal of Sport and Exercise Psychology, 20*(2), 337-355. doi:10.1080/1612197X.2020.1869804

Chee, H., Hazizi, A., Barakatun Nisak, M., & Mohd Nasir, M. J. M. J. o. N. (2014). A Randomised Controlled Trial of a Facebook-based Physical Activity Intervention for Government Employees with Metabolic Syndrome. *20*(2).

Culha, Y., Seyhan Ak, E., Merder, E., Ariman, A., & Culha, M. G. (2021). Analysis of the YouTube videos on pelvic floor muscle exercise training in terms of their reliability and quality. *International Urology and Nephrology, 53*(1), 1-6. doi:10.1007/s11255-020-02620-w

Curtis, R. G., Ryan, J. C., Edney, S. M., & Maher, C. A. (2020). Can Instagram be used to deliver an evidence-based exercise program for young women? A process evaluation. *BMC Public Health, 20*(1), 1506. doi:10.1186/s12889-020-09563-y

Duregon, F., Bullo, V., Di Blasio, A., Cugusi, L., Pizzichemi, M., Sciusco, S., . . . Bergamin, M. (2022). The Role of Facebook(®) in Promoting a Physically Active Lifestyle: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health, 19*(16). doi:10.3390/ijerph19169794

Eichner, N., Granados, A., & Saha, S. K. (2022). Factors that predict compliance in a virtual cardiac rehabilitation program. *Journal of the American College of Cardiology, 79*(9_Supplement), 1589-1589.

Elmas, Ö., Cemali, M., & Livanelioğlu, A. (2024). Comparison of the effects of video conference and video-based home exercise on physical performance and body composition in older adult individuals. *Medicine (Baltimore), 103*(44), e40329. doi:10.1097/md.0000000000040329

Esentürk, O. K., & Yarımkaya, E. J. A. P. A. Q. (2021). WhatsApp-based physical activity intervention for children with autism spectrum disorder during the novel coronavirus (COVID-19) pandemic: A feasibility trial. *38*(4), 569-584.

Eysenbach, G. (2009). Infodemiology and Infoveillance: Framework for an Emerging Set of Public Health Informatics Methods to Analyze Search,

Communication and Publication Behavior on the Internet. *J Med Internet Res, 11*(1), e11. doi:10.2196/jmir.1157

Farzad, M., Shafiee, E., Farhoud, A. R., Falahati, Y., & Alirezaloo, N. (2020). Hand therapy in Iran during the pandemic of covid-19: Scraping Social media (Instagram). *Journal of Advanced Medical Sciences and Applied Technologies, 5*(1). doi:10.30476/jamsat.2020.87290.1016

Field, T., Poling, S., Mines, S., Bendell, D., & Veazey, C. (2020). Touch deprivation and exercise during the COVID-19 lockdown april 2020. *Medical Research Archives, 8*(8).

Galiano-Castillo, N., Ariza-García, A., Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., Sánchez-Salado, C., & Arroyo-Morales, M. (2014). Agreement between telerehabilitation involving caregivers and face-to-face clinical assessment of lymphedema in breast cancer survivors. *Support Care Cancer, 22*(1), 253-258. doi:10.1007/s00520-013-1971-8

Galiano-Castillo, N., Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., Ariza-García, A., Díaz-Rodríguez, L., Del-Moral-Ávila, R., & Arroyo-Morales, M. (2016). Telehealth system: A randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. *Cancer, 122*(20), 3166-3174.

Gao, H., Yin, H., Peng, L., & Wang, H. (2022). Effectiveness of Social Video Platforms in Promoting COVID-19 Vaccination Among Youth: A Content-Specific Analysis of COVID-19 Vaccination Topic Videos on Bilibili. *Risk Management and Healthcare Policy, 15*(null), 1621-1639. doi:10.2147/RMHP.S374420

Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Puerta-Alcalde, P., Moreno-García, E., & Soriano, A. (2019). Artificial intelligence to support clinical decision-making processes. *EBioMedicine, 46*, 27-29.

Giagio, S., Rial Rebullido, T., Salvioli, S., Innocenti, T., Pillastrini, P., Moore, I., & Donnelly, G. J. m. (2023). Analysis and perception of Instagram posts referring to diastasis recti abdominis, exercise and sports-related content: a mixed-method study protocol. 2023.2007. 2005.23292242.

Hemsley, B., Dann, S., Palmer, S., Allan, M., & Balandin, S. (2015). “We definitely need an audience”: experiences of Twitter, Twitter networks and tweet content in adults with severe communication disabilities who use augmentative and alternative communication (AAC). *Disability and Rehabilitation, 37*(17), 1531-1542. doi:10.3109/09638288.2015.1045990

Ho, V., & Merchant, R. A. (2022). The Acceptability of Digital Technology and Tele-Exercise in the Age of COVID-19: Cross-sectional Study. *JMIR Aging, 5*(2), e33165. doi:10.2196/33165

Jang, C. W., Kim, M., Kang, S.-W., & Cho, H. E. (2022). Reliability, Quality, and Educational Suitability of TikTok Videos as a Source of Information about Scoliosis Exercises: A Cross-Sectional Study. *Healthcare, 10*(9). doi:10.3390/healthcare10091622

Kaelin, V. C., Valizadeh, M., Salgado, Z., Parde, N., & Khetani, M. A. (2021). Artificial intelligence in rehabilitation targeting the participation of children and youth with disabilities: scoping review. *Journal of medical Internet research, 23*(11), e25745.

Kamel Boulos, M. N., Giustini, D. M., & Wheeler, S. (2016). Instagram and WhatsApp in Health and Healthcare: An Overview. *Future Internet, 8*(3). doi:10.3390/fi8030037

Karami, A., Dahl, A. A., Turner-McGrievy, G., Kharrazi, H., & Shaw, G. (2018). Characterizing diabetes, diet, exercise, and obesity comments on Twitter. *International Journal of Information Management, 38*(1), 1-6. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijinfomgt.2017.08.002

Karimian, R., Burton, K., Naghizadeh, M. M., Karimian, M., Xirouchaki, C. E., Sobhanipur, M., & Gholami, T. (2024). Home schooling during the COVID-19 pandemic: A randomized controlled trial of online exercise and ergonomics advice protocols on upper body symptoms. *Pm r, 16*(7), 723-731. doi:10.1002/pmrj.13102

Kocyigit, B. F., Nacitarhan, V., Koca, T. T., & Berk, E. (2019). YouTube as a source of patient information for ankylosing spondylitis exercises. *Clinical Rheumatology, 38*(6), 1747-1751. doi:10.1007/s10067-018-04413-0

Labarrière, F., Thomas, E., Calistri, L., Optasanu, V., Gueugnon, M., Ornetti, P., & Laroche, D. (2020). Machine learning approaches for activity recognition and/or activity prediction in locomotion assistive devices—a systematic review. *Sensors, 20*(21), 6345.

Landeiro Dos Reis, V., & Culotta, A. (2015). Using Matched Samples to Estimate the Effects of Exercise on Mental Health via Twitter. *Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence, 29*(1). doi:10.1609/aaai.v29i1.9205

Lau, P. W. C., Wang, J. J., Ransdell, L. L., & Shi, L. (2022). The effectiveness of Facebook as a social network intervention to increase physical activity in Chinese young adults. *Front Public Health, 10*, 912327. doi:10.3389/fpubh.2022.912327

Libby, B. A. (2020). *Presence of Safety Disclaimers in Instagram Posts about Physical Activity During Pregnancy*: University of Connecticut.

Liu, S., Perdew, M., Lithopoulos, A., & Rhodes, R. E. (2021). The Feasibility of Using Instagram Data to Predict Exercise Identity and Physical Activity Levels: Cross-sectional Observational Study. *J Med Internet Res, 23*(4), e20954. doi:10.2196/20954

Mamoshina, P., Vieira, A., Putin, E., & Zhavoronkov, A. (2016). Applications of deep learning in biomedicine. *Molecular pharmaceutics, 13*(5), 1445-1454.

Manasco, M. H., Barone, N., & Brown, A. (2010). A Role for YouTube in Telerehabilitation. *Int J Telerehabil, 2*(2), 15-18. doi:10.5195/ijt.2010.6050

Mavragani, A., Ochoa, G., & Tsagarakis, K. P. (2018). Assessing the methods, tools, and statistical approaches in Google Trends research: systematic review. *Journal of Medical Internet Research, 20*(11), e270.

McCue, M., Fairman, A., & Pramuka, M. (2010). Enhancing quality of life through telerehabilitation. *Phys Med Rehabil Clin N Am, 21*(1), 195-205. doi:10.1016/j.pmr.2009.07.005

McDonough, D. J., Helgeson, M. A., Liu, W., & Gao, Z. (2022). Effects of a remote, YouTube-delivered exercise intervention on young adults' physical activity, sedentary behavior, and sleep during the COVID-19 pandemic: Randomized controlled trial. *Journal of Sport and Health Science, 11*(2), 145-156. doi:https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.07.009

Mennella, C., Maniscalco, U., De Pietro, G., & Esposito, M. (2023). The role of artificial intelligence in future rehabilitation services: a systematic literature review. *IEEE Access, 11*, 11024-11043.

Moorhead, S. A., Hazlett, D. E., Harrison, L., Carroll, J. K., Irwin, A., & Hoving, C. (2013). A New Dimension of Health Care: Systematic Review of the Uses, Benefits, and Limitations of Social Media for Health Communication. *J Med Internet Res, 15*(4), e85. doi:10.2196/jmir.1933

Mu, P., Dai, M., & Ma, X. (2021). *Application of artificial intelligence in rehabilitation assessment.* Paper presented at the Journal of physics: conference series.

Muntaner-Mas, A., Vidal-Conti, J., Borràs, P. A., Ortega, F. B., & Palou, P. (2017). Effects of a Whatsapp-delivered physical activity intervention to enhance health-related physical fitness components and cardiovascular disease risk factors in older adults. *J Sports Med Phys Fitness, 57*(1-2), 90-102. doi:10.23736/s0022-4707.16.05918-1

Muntaner-Mas, A., Vidal-Conti, J., Borras, P. A., Ortega, F. B., & Palou, P. J. J. S. M. P. F. (2017). Effects of a Whatsapp-delivered physical activity intervention to enhance health-related physical fitness components and cardiovascular disease risk factors in older adults. *57*(1-2), 90-102.

Nguyen, Q. C., Kath, S., Meng, H.-W., Li, D., Smith, K. R., VanDerslice, J. A., . . . Li, F. (2016). Leveraging geotagged Twitter data to examine neighborhood happiness, diet, and physical activity. *Applied Geography, 73*, 77-88. doi:https://doi.org/10.1016/j.apgeog.2016.06.003

Nishiwaki, M., Nakashima, N., Ikegami, Y., Kawakami, R., Kurobe, K., & Matsumoto, N. (2017). A pilot lifestyle intervention study: effects of an intervention using an activity monitor and Twitter on physical activity and body composition. *J Sports Med Phys Fitness, 57*(4), 402-410. doi:10.23736/s0022-4707.16.06208-3

Osman, W., Mohamed, F., Elhassan, M., & Shoufan, A. (2022). Is YouTube a reliable source of health-related information? A systematic review. *BMC Medical Education, 22*(1), 382. doi:10.1186/s12909-022-03446-z

Pedersen, E. R., & Kurz, J. (2016). Using Facebook for health-related research study recruitment and program delivery. *Current Opinion in Psychology, 9*, 38-43. doi:https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2015.09.011

Rafiq, M. T., Hamid, M. S. A., & Hafiz, E. J. A. i. R. (2021). The effect of rehabilitation protocol using mobile health in overweight and obese patients with knee osteoarthritis: a clinical trial. *61*, 63.

Reina-Varona, Á., de Rivera-Romero, B. R., Cabrera-López, C. D., Fierro-Marrero, J., Sánchez-Ruiz, I., & La Touche, R. J. P. (2022). Exercise interventions in migraine patients: a YouTube content analysis study based on grades of recommendation. *10*, e14150.

Rivas, J. J., Orihuela-Espina, F., Sucar, L. E., Williams, A., & Bianchi-Berthouze, N. (2019). *Automatic recognition of multiple affective states in virtual rehabilitation by exploiting the dependency relationships.* Paper presented at the 2019 8th International Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction (ACII).

Rouzfarakh, M., Deldar, K., Froutan, R., Ahmadabadi, A., & Mazlom, S. R. (2021). The effect of rehabilitation education through social media on the quality of

life in burn patients: a randomized, controlled, clinical trial. *BMC Med Inform Decis Mak, 21*(1), 70. doi:10.1186/s12911-021-01421-0

Rubinger, L., Gazendam, A., Ekhtiari, S., & Bhandari, M. (2023). Machine learning and artificial intelligence in research and healthcare. *Injury, 54*, S69-S73.

Rudin, L. R., & Waring, M. E. (2022). Content Analysis of Public Instagram Posts about Pelvic Floor Disorders and Pelvic Floor Muscle Training in Pregnancy.

Rupapara, V., Thipparthy, K. R., Gunda, N. K., Narra, M., & Gandhi, S. (2020, 23-24 July 2020). *Improving video ranking on social video platforms.* Paper presented at the 2020 7th International Conference on Smart Structures and Systems (ICSSS).

S., K. Digital 2023: Global Overview Report:2023. Retrieved from https://datareportal.com/reports/digital-2023-global-overview-report

Sahu, D., Rathod, V., Phadnis, A., & Bansal, S. S. (2021). Telehealth for consultation and shoulder rehabilitation: a preliminary study on the perspectives of 30 patients during the COVID-19 lockdown. *Clin Shoulder Elb, 24*(3), 156-165. doi:10.5397/cise.2021.00248

Sari, F., Bazancir Apaydin, Z., & Sari, S. Assessment of reliability and quality of YouTube® exercise videos in people with rheumatoid arthritis. *Physiotherapy Theory and Practice*, 1-8. doi:10.1080/09593985.2024.2334753

Sattora, E. A., Ganeles, B. C., Pierce, M. E., & Wong, R. (2024). Research on Health Topics Communicated through TikTok: A Systematic Review of the Literature. *Journalism and Media, 5*(3), 1395-1412. doi:10.3390/journalmedia5030088

Shakerinejad, G., Baji, Z., Tehrani, M., Jarvandi, F., Cheraghi, M., & Hatamzadeh, N. (2023). Survey the effectiveness of education based on message framing through mobile phone on women's physical activity. *BMC Public Health, 23*(1), 2315. doi:10.1186/s12889-023-17212-3

Shokri, G., Mohammadian, F., Noroozian, M., Amani-Shalamzari, S., & Suzuki, K. (2023). Effects of remote combine exercise-music training on physical and cognitive performance in patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Front Aging Neurosci, 15*, 1283927. doi:10.3389/fnagi.2023.1283927

Sinnenberg, L., Buttenheim, A. M., Padrez, K., Mancheno, C., Ungar, L., & Merchant, R. M. (2017). Twitter as a Tool for Health Research: A Systematic Review. *Am J Public Health, 107*(1), e1-e8. doi:10.2105/ajph.2016.303512

Sultanoğlu, T. E., & Ataoğlu, S. (2022). COVID-19 Pandemisi döneminde romatizmal hastalıklara halkın ilgisi: google trends verilerinin analizi. *Sağlık Bilimlerinde Değer, 12*(1), 147-151.

Takemura, N., Cheung, D. S. T., Fong, D. Y. T., Lee, A. W. M., Lam, T.-C., Ho, J. C.-M., . . . Lin, C.-C. (2024). Effectiveness of Aerobic Exercise and Tai Chi Interventions on Sleep Quality in Patients With Advanced Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology, 10*(2), 176-184. doi:10.1001/jamaoncol.2023.5248

Teodoro, R., & Naaman, M. (2021). Fitter with Twitter: Understanding Personal Health and Fitness Activity in Social Media. *Proceedings of the*

International AAAI Conference on Web and Social Media, 7(1), 611-620. doi:10.1609/icwsm.v7i1.14417

Tokac, U., McKeever, M., & Razon, S. (2024). Mental health and exercise during the COVID-19 pandemic: A Twitter sentiment analysis. *Journal of Health Psychology*, 13591053241258208. doi:10.1177/13591053241258208

Topluoğlu, S. T. (2023). The Comparison of The Online and Face-to-Face Assessments of Physical Functions in Healthy Adults. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 14*(4), 709-715.

Valle, C. G., Tate, D. F., Mayer, D. K., Allicock, M., & Cai, J. (2013). A randomized trial of a Facebook-based physical activity intervention for young adult cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship, 7*(3), 355-368. doi:10.1007/s11764-013-0279-5

Vancini, R. L., Borges Viana, R., dos Santos Andrade, M., Andre Barbosa de Lira, C., Theodoros Nikolaidis, P., Aparecido de Almeida, A., & Knechtle, B. J. I. J. o. S. S. f. H. (2022). YouTube as a source of information about physical exercise during COVID-19 outbreak. *4*(2), e123312.

Vourganas, I., Stankovic, V., & Stankovic, L. (2020). Individualised responsible artificial intelligence for home-based rehabilitation. *Sensors, 21*(1), 2.

Wageck, B., Noal, I. S., Guterres, B. D., Adami, S. L., Bordin, D., Fanfa, M., & Nunes, G. S. (2023). Keep posting and following social media profiles about physical therapy, but be aware! A cross-sectional study of social media posts on Instagram and Twitter. *Braz J Phys Ther, 27*(1), 100484. doi:https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2023.100484

Welch, S., Bagheri, K., Bethell, M., Anastasio, A. T., Tabarestani, T. Q., & Bolognesi, M. (2024). Evaluating the Quality and Reliability of Total Knee Arthroplasty Rehabilitation Exercises on the Social Media Platform TikTok. *Arthroplasty Today, 30*, 101486. doi:https://doi.org/10.1016/j.artd.2024.101486

Yaagoob, E., Lee, R., Stubbs, M., Shuaib, F., Johar, R., & Chan, S. (2024). WhatsApp-based intervention for people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Nursing & Health Sciences, 26*(2), e13117. doi:https://doi.org/10.1111/nhs.13117

Yılmaz, R., & Karpuz, S. (2023). The quality and reliability of Turkish websites in Google containing information about amputation rehabilitation in the shadow of the earthquake disaster. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences, 28*(3), 266-275.

Young, M. M. (2010, 2010//). *Twitter Me: Using Micro-blogging to Motivate Teenagers to Exercise.* Paper presented at the Global Perspectives on Design Science Research, Berlin, Heidelberg.

Yu, K.-H., Beam, A. L., & Kohane, I. S. (2018). Artificial intelligence in healthcare. *Nature biomedical engineering, 2*(10), 719-731.

Sağlık Hizmetlerinde Yeşil Kimya Yaklaşımlarının Kullanımı

Ekin AYDIN[1]

Göksel ARLI[2]

1-Öğr. Grv. , Anadolu Üniversitesi, Yunus Emre Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Eczane Hizmetleri, ekin_aydin@anadolu.edu.tr , https://orcid.org/0009-0004-8766-9010
2- Prof. Dr.,Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi , Analitik Kimya Anabilim Dalı , galtiokk@anadolu.edu.tr , https://orcid.org/0000-0003-2559-1196

ÖZET

Dünya gün geçtikçe çeşitli kimyasallardan, tıbbi atıklardan ve dolaylı ya da dolaysız insan ve çevre atıklarından dolayı kirlenmekte ve buda ekosistemin bozulmasına sebebiyet vermektedir. Bunun için toplum bir önlem almalı ve yapılacak çalışmalarda öncelikli olarak atıkların bertaraf edilmesi ve yeşil sürdürülebilirliğe daha da önem verilmelidir.Bu amaçla ortaya çıkan yeşil kimya ve yeşil kimyanın ilkeleri bize atıkları atıkların önlenmesini, atomu daha verimli kullanmayı, tehlikesi daha düşük kimyasallar kullanmayı,insan ve çevre sağlığı için tehlike riskinin en aza indilmesi, çevre dostu güvenli çözücüler ve kimyasallar kullanmayı, enerjiyi israf etmeden kullanmayı,yenilenebilir hammaddelerin kullanımını,atık üretimi için türevleri azaltmayı , atık üretimini en aza indirmek için uygun kataliz seçimlerini, Kimyasal ürünlerin, işlevlerini yitirdiklerinde çevrede kalıcı olmayacak ve zararsız bozunma ürünlerine dönüşecek şekilde tasarlanmasını konu alır [102].

Yeşil kimyanın birinci ve ikinci ilkesi atık üretimini minimize etmeyi ve tehlikeli olan kimyasal ve maddelerin depolanmasını arttırmayı amaçlar.Üçüncü ilke olan tehlikesi düşük kimyasalların kullanımları çevre sağlığı ve canlı sağlığı için önem arz eder.Dördüncü ilke olan insan sağlığına ve çevre sağlığına enaz zararı verecek kimyasalların kullanımları da tıpkı üçüncü ilke gibi insan ve çevre sağlığını düşünen bir ilkedir.Beşinci ilke olan güvenli çözücüler ve yardımcı maddeler ilkesi, reaksiyonlarda daha az toksik olan çözücüleri seçip ona göre yol alınması gerektiğini belirtir.Altıncı ilke olan enerji verimliliğinde konu enerjidir.Enerjinin israf edilmemesi gerektiğini vurgular.Yedinci ilke olan yenilebilirlik özellikle karbon ayak izini düşürmek için birebirdir.Sekizinci ilke türev kullanımını azaltmaktır. Türev kullanımları ek reaktifler gerektirdiği için atık daha fazla ortaya çıkar, enzimlerin kullanılması teşvik edilir.Dokuzuncu ilke Katalitik reaktifler ilkesi, mümkün olduğunca seçici bir şekilde stokiyometrik reaktiflere göre daha üstün performans sergiler.Onuncu ilkede kimyasal ürünler, işlevlerini yitirdiklerinde çevrede kalıcı olmayacak ve zararsız bozunma ürünlerine dönüşecek şekilde tasarlanmalıdır ilkesini savunur.Onbirinci ilke analiz uygulamalarıdır.On ikinci ilke de riskleri enaza indirmek için güvenli kimya uygulamaları anlatılır.Sağlık sektöründe yeşil kimyanın önemi, yeşil hastane uygulamalarına değinilmiştir.

GİRİŞ

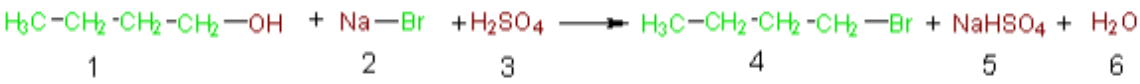
1.YEŞİL KİMYA NEDİR?

Yeşil kimya, çevre dostu ve sürdürülebilir çözümler geliştirmeyi hedefleyen bir disiplin olarak sağlık hizmetlerinde kritik bir rol oynamaktadır. Yeşil Kimya İlkeleri, kimyasal ürün ve süreçlerin geliştirilmesinin başlangıç aşamasında, potansiyel toksisite ve çevresel etkilerin değerlendirilmesini vurgular. Yeşil kimyanın iki ana prensibi, tehlikeli maddelerin depolanmasını artırmayı ve atık üretimini minimize etmeyi amaçlar. 1998 yılında John Warner ve Paul T. Anastas tarafından geliştirilen Yeşil Kimyanın On İki İlkesi, tehlikeli kimyasalların kullanımını ve üretimini azaltan veya tamamen ortadan kaldıran kimyasal ürün ve süreçlerin tasarımına yönelik bir çerçeve sunar. Bu ilkeler, bir kimyasal ürünün yaşam döngüsü boyunca geçerli olup, atık öncesi tedbirler, enerji verimliliği ve daha güvenli kimyasallar ile ürün tasarımı gibi unsurları içerir [1].

1.1 12 Yeşil Kimyanın İlkeleri

1.1.1 Önleme: Yeşil kimyanın 12 ilkesinden ilk kez Anastas ve Warner tarafından 1998 yılında yayımladıkları "Green Chemistry, Theory and Practice" (Yeşil Kimya, Teori ve Uygulama) adlı çalışmalarda söz edilmiştir. E Faktör , Roger Sheldon tarafından oluşturulan atık ölçümünde kullanılan bir tanımdır.Son yıllarda, Son yıllarda, ACS Yeşil Kimya Enstitüsü Farmasötik Yuvarlak Masası (ACS GCIPR), süreçlerde kullanılan tüm malzemelerin (su, organik çözücüler, hammaddeler, reaktifler, proses yardımcıları) toplam ağırlığının, elde edilen aktif ilaç bileşiği (API) ağırlığına oranını hesaplayan proses kütle yoğunluğu yöntemini tercih etmeye başlamıştır. Bununla birlikte, yeşil kimya ilkelerinin API üretim süreçlerine uygulanması, şirketlerin atık miktarlarını on kat kadar azaltmalarını sağlamaktadır [2,3].

1.1.2 Atom Ekonomisi: Barry Trost tarafından geliştirilen atom ekonomisi, "reaktanların hangi atomları istenilen nihai ürün(ler)e dahil ediyor ve hangi atomlar israf ediliyor?" sorusunu gündeme getirir. Herhangi bir kimyasal tepkimenin verimlilik düzeyi, yüzde verim üzerinden ölçülerek anlaşılır.Aşağıdaki ikame reaksiyonunun %100 verimle gerçekleştiği varsayılabilir.



Şekil 1.Örnek Reaksiyon Denklemi

Atom Ekonomisi = (Kullanılan atomların bileşik içerisindeki moleküler ağırlığı / Reaktanların toplam kütlesi) × 100 = (137 / 275) × 100 = %50

Atom ekonomisi, ürünün formül ağırlığının (bileşik 4, 137 g/mol) toplam reaktan ağırlıklarına ((275 g/mol) oranı olarak hesaplanır ve burada bu oran %50'dir.Reaktan atomlarının sadece yarısı istenilen ürüne dahil olur, geri kalan kısmı kullanılmaz.

Bu nedenle, kimyagerler yalnızca maksimum verim elde etmeye odaklanmakla kalmamalı, aynı zamanda reaktan atomlarının istenilen ürüne dahil edilmesini en üst düzeye çıkaracak sentezler tasarlamalıdır [4].

1.1.3 Riski Düşük Kimyasal Sentezler: Sentetik yöntemler, canlı sağlığına ve doğaya zararsız ya da düşük toksik özellikler taşıyan maddelerle şekillendirilmelidir.Bir sentezdeki kimyasal süreç veya dönüşüm, tasarım gereği toksik veya biyolojik olarak aktif moleküller üretmediği sürece, genellikle ürünün veya sürecin genel toksisite profilini (ve diğer sürdürülebilirlik ve yeşil ölçümlerinin çoğunu) fazla etkilemez. İlaç ve tarım kimyasalları sektörlerinde, genellikle sentezlenen moleküller tasarım gereği toksik özellik gösterir ve bu da canlı organizmalar üzerinde etkiler meydana getirebilir. Kimyasal dönüşümler sırasında kullanılan malzemeler ve kimyasallar büyük önem taşır; bu nedenle, kimyagerlerin şişeye konacak maddeler konusunda daha dikkatli seçimler yapmaları gerekmektedir.

1.1.4 İnsan sağlığına ve çevreye zararı en aza indiren kimyasallar tasarlamak: Kullanılacak kimyasal ürünler ürünün işlevselliğini korurken istenmeyen zehirli özelliklerini azaltmalıdır.Hem işlevsellik hem de etkinlik korunarak toksisiteyi minimize etmek, daha güvenli ürünler ve süreçler tasarlamanın en büyük zorluklarından biri olabilir [6]. Yüksek reaktif kimyasallar, moleküler dönüşümleri etkileme açısından büyük fayda sağladıkları için kimyagerler tarafından sıklıkla tercih edilir. Ancak bu kimyasallar, insani ve ekolojik olarak istenmeyen biyolojik hedeflerle etkileşime girerek olumsuz etkiler yaratma potansiyeline de sahiptir [7]. Toksikoloji alanında uzmanlaşmak, tehlikenin bir tasarım hatasından kaynaklandığını ve moleküler tasarımın erken aşamalarında bu durumun dikkate alınması gerektiğini vurgulayan yenilikçi kimyasal karakterizasyon

yöntemlerini gerektirir [8].Moleküllerin yapısında bulunan tehlikeli maddeler, kimyasal bir tasarım değerlendirilmelidir [9]. Toksikoloji alanındaki gelişmeler, moleküler biyoloji verileriyle birleşerek, kimyagerlerin daha güvenli kimyasallar üretme çabalarını yönlendirecek tasarım kurallarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır [10].

1.1.5 Güvenli Çözücüler ve Yardımcı Maddeler: Çözücüler ve diğer kütle ayırıcı maddeler, kimyasal süreçlerin ve reaksiyonların verimliliği açısından çok önemli olmakla birlikte, genel "yeşil" etkiyi bir kenara bıraktığımızda da kimya için temel unsurlardır. Çok fazla sayıda reaksiyonun çözücüler ve/veya kütleyi ayırıcı maddeler olmadan gerçekleşmesi mümkün değildir.Bunların önemsiz olduğunu ya da yalnızca kimyanın önemli olduğunu iddia etmek, hem mantıksal bir hata hem de kimyasal açıdan yanlıştır. Ayrıca, çözücüler, kimyasal işlemin toplam ağırlığının %50 ile %80'ini oluşturabilir. Çözücüler ve kütle ayırma maddeleri ayrıca bir proseste kullanılan enerjinin büyük bir kısmını da yönlendirir. Bu maddeler, genellikle proseste en büyük toksisite katkısını sağlar ve bu nedenle, çoğu zaman prosesle ilişkili endişe verici maddelerin büyük kısmını oluşturur. Ayrıca, yanıcı, uçucu veya doğru koşullar altında patlayıcı olmaları nedeniyle, güvenlik açısından en büyük endişeleri de yaratırlar ve çoğu durumda çalışanların kişisel koruyucu ekipman kullanmalarını gerektirirler. Bir çözücüyü yeşil bir metrikle optimize ettiğinizde, çoğu zaman daha az ideal üç çözücü daha ortaya çıkabilir. Amaç, kimyasal olarak uygun, enerji tüketimini azaltan, düşük toksisiteye sahip, yaşam döngüsü boyunca çevresel etkileri en az olan ve güvenlik açısından önemli riskler taşımayan çözücüler seçmektir [11].

1.1.6 Enerji Verimliliği İçin Tasarım: Enerji ihtiyaçları, çevresel ve ekonomik etkiler göz önünde bulundurularak değerlendirilmeli ve mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Sentetik yöntemler, ortam sıcaklığı ve basıncında gerçekleştirilecek şekilde tasarlanmalıdır.Günümüzün önemli sorunlarından biri enerjidir. Kullanılan ve kullanılacak yakıtların çoğu fosil yakıtlara dayanır. Ayrıca, enerjinin büyük bir kısmı dönüşüm ve iletim sırasında kaybolmaktadır. Fosil yakıt enerjisi ulaşım hizmetlerinde, ısıtma ve soğutma endüstrisinde kullanılır. Kimyagerler, bu enerji kullanım profilini değiştirmek için pek çok fırsata sahip olsa da, çoğu kimyager kendini ulaşım veya inşa edilmiş çevrenin bir parçası olarak görmemektedir. Enerji konusunda kimyagerlerin düşünmelerini sağlamak, onlardan sadece ortam sıcaklığı ve basıncında reaksiyonlar yapmalarını istemekten çok daha kapsamlıdır [12]. Reaksiyonlar, genellikle enerjinin büyük kısmının harcandığı yerler değildir; çoğunlukla, bir sonraki reaksiyon için çözücünün uzaklaştırılması, bir çözücünün değiştirilmesi veya istenen ürünün izole edilmesi gibi işlemler enerji tüketir.Çoğu özel şart gerektirmeyen reaksiyonlar atmosferik basınçta meydana gelir. Yeni bir molekül tasarlandığında, reaksiyonun veya sürecin

tüm aşamalarını düşünmek, sadece enerji açısından değil, birçok farklı açıdan da kritik öneme sahiptir [11,12].

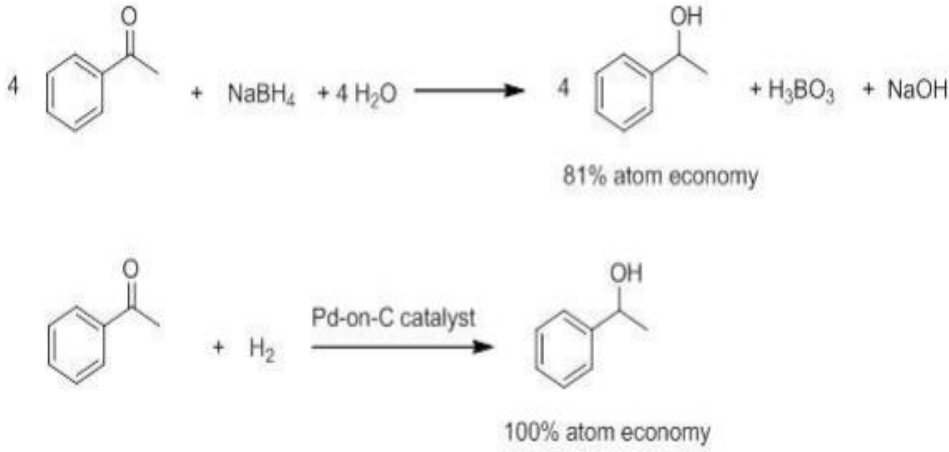
1.1.7 Yenilenebilir Hammaddelerin Kullanımı: Bir hammadde veya hammadde stoğu, teknik ve ekonomik açıdan uygulanabilir olduğunda tükenmek yerine yenilenebilir olmalıdır. Gelecekte tüm yakıtlarımızı, kimyasallarımızı ve malzemelerimizi tükenmeyen hammaddelerden üretme fikri, ilk bakışta gerçekleştirilemez gibi görünen ilginç bir konsepttir. Özellikle karbon bazlı kimyasallar ve malzemeler için kullandığımız fosil yakıtlar, küresel nüfusun artışı ve farklı bölgelerdeki enerji yoğun ekonomilerin genişlemesiyle birlikte hızla tükenmektedir. Havadaki karbon, karbondioksit (CO2) ve metan (CH4) formundadır ve bu karbon, güneşten enerji alan fotosentetik süreçlerle bitkiler, ağaçlar, mahsuller, algler vb. tarafından uzaklaştırılır ve bu topluluğa "biyokütle" denir [13]. Doğa her yıl yaklaşık 170 milyar ton bitki biyokütlesi üretmekte ve bunun şu an yaklaşık %3,5'i insan ihtiyaçları için kullanılmaktadır. Tamamen biyobazlı bir ekonomi oluşturmak için yıllık üretimin yaklaşık %25'i, yani yaklaşık 40 milyar ton biyokütle gerekecektir. Bu yenilenebilir hammaddelerin kullanımındaki teknik zorluk, biyokütleyi "havadan" uzaklaştırılan karbon üretimini artırmadan faydalı kimyasallara dönüştürebilmek için düşük enerjili, toksik olmayan yöntemlerin geliştirilmesidir. Havadan alınan C(in) ile kullanılan enerjiden elde edilen C(out) arasındaki fark, karbon ayak izi ΔC'yi oluşturur. Prensip #7 uygulanırken, tasarımda tüm karbon ayak izlerinin C(in) >> C(out) olacak şekilde pozitif olması idealdir. Bu da doğal olarak iklim değişikliğine neden olan küresel ısınma gazlarının azalmasına yol açar [14].

Ayrıca, yenilenebilir kaynaklardan elde edilen yeni kimyasalların ve malzemelerin insan sağlığı ve biyosfer için toksik ya da zararlı olmadığından emin olunmalıdır. Örneğin, bitkisel yağlardan ve alglerden biyodizel, şekerlerden ve lignoselülozdan biyoetanol ve bütanol, lignin ve bitkisel yağlardan plastikler, köpükler ve termosetler, hatta tavuk tüylerinden elektronik malzemeler geliştirilmiştir. Yeşil Kimya Prensip #7 bağlamında, geleceğimiz umut verici olup, biyoteknoloji, tarım bilimi, toksikoloji, fizik, mühendislik ve diğer disiplinler arasında süregelen verimli iş birlikleri sayesinde iyimser bir perspektife sahiptir.

1.1.8 Türev Kullanımını Azaltın: Gereksiz türevlerin (örneğin bloke edici grupların, koruma/koruma gruplarının ve fiziksel/kimyasal süreçlerin geçici olarak değiştirilmesinin) kullanımı mümkünse en aza indirilmeli ya da kaçınılmalıdır, çünkü bu tür işlemler ek reaktifler gerektirir ve atık üretimine yol açabilir.Enzimler kullanılarak hedef moleküllerin üretiminde kullanılan türevlerin ve koruyucu olan bileşiklerin kullanımını enaza indirmektir Enzimler, genellikle molekülün sadece belirli bir bölgesiyle reaksiyona girerek, geri kalan kısmını etkilemeden işlem yapacak kadar spesifiktir. Bu

nedenle enzimler, koruyucu gruplara duyulan ihtiyacı ortadan kaldırabilir [15].

1.1.9 Kataliz: Katalitik reaktifler, mümkün olduğunca seçici bir şekilde stokiyometrik reaktiflere göre daha üstün performans sergiler. Yeşil kimyanın temel amaçlarından biri, kimyasalların ve benzer ürünlerin üretiminde atıkların en aza indirilmesi veya tercihen ortadan kaldırılmasıdır: "Önlemek, tedavi etmekten daha iyidir." Burada önemli olan kimyasal verimlilik değil, atıkların enaz şekilde kullanılmasıdır[16].



Şekil 2: sodyum borohidrit veya moleküler hidrojen kullanılarak bir ketonun ikincil alkole indirgenmesi

Şemada, sodyum borohidrit veya moleküler hidrojen kullanılarak bir ketonun ikincil alkole indirgenmesi süreci ele alınmaktadır. Sodyum borohidrit ile yapılan indirgeme %81 atom ekonomisine sahipken, moleküler hidrojenle yapılan indirgeme %100 atom ekonomisi sağlar; bu da tüm maddenin üründe yer aldığı ve teorik olarak atık oluşmadığı anlamına gelir.

1.1.10 Bozulma İçin Tasarım: Kimyasal ürünler, işlevlerini yitirdiklerinde çevrede kalıcı olmayacak ve zararsız bozunma ürünlerine dönüşecek şekilde tasarlanmalıdır. Kimyasal maddeler, biyolojik bozunma, hidroliz ve fotoliz gibi süreçlerle parçalanabilirler [17]. Canlı mikroorganizmalar tarafından üretilen enzimler, organik maddeleri biyolojik bozunma sürecinde daha küçük bileşenlere ayırır. [18]. Dayanıklı polimerlerin kullanım ömrü sona erdikten sonra bozunamaması çevreye zarar verebilir. Bu yüzden biyolojik olarak bozunabilen polimerlerin tasarlanması gerektiği vurgulanmaktadır. Polihidroksialkanoatlar (PHA), bakterilerin enzimatik sentez yoluyla ürettiği

doğal mikrobik polyesterlerdir [19]. Bu polyesterlerin ağırlığını ve tekrarlanan birim yapılarını düzenlemek amacıyla polietilen glikoller (PEG) kullanılmıştır.

Teknoloji, biyolojik olarak tamamen bozunabilen yüzey aktif maddelerin geliştirilmesi, reaktif uç gruplar kullanılarak farmakolojik olarak aktif moleküllerin birleştirilmesi ve yüzey aktif madde moleküllerinin yapılandırılması için çeşitli fırsatlar sunar [20].

1.1.11 Analiz Aşamaları:Yeşil kimya kapsamında, yan ürün oluşumunu azaltmak veya tamamen önlemek için üretim süreçlerini sürekli izleyip kontrol edebilecek analitik tekniklerin geliştirilmesi önemlidir [21]. Eser miktarda tehlikeli maddeleri, aşırı ısı, basınç ya da fazla reaktif kullanımından kaynaklanan toksik bileşikleri tespit edebilen analitik sensörler günümüzde kullanılmaktadır. Bu sensörler, işlem parametrelerini otomatik olarak ayarlayabilmektedir [22]. Sürecin hızlı bir şekilde anlaşılır hale gelmesiyle kazalar önlenebilir, enerji tüketimi azaltılabilir ve yan ürünlerin oluşumu engellenerek saflaştırma ihtiyacı ortadan kaldırılabilir. Analitik yöntemlerde en zorlu aşamalar genellikle sinyal alımı ve ekstraksiyon işlemleridir [23]. Analitlerin ayrılması ve yoğunlaştırılması için çevre dostu çeşitli prosesler oluşturulmuştur.. Ön işlem genellikle yüksek miktarda solvent gerektirse de, analitik çalışanlar, solvent kullanımını azaltmaya yönelik ekstraksiyon teknikleri oluşturmuştur [23]. Ultrasonik ekstraksiyon, mikrodalga destekli ekstraksiyon, süperkritik akışkan ekstraksiyonu ve membran ekstraksiyonu gibi yöntemler, analitlerin daha verimli ve çevreci bir şekilde işlenmesi için kullanılmaktadır [23]. İşlemin hızlı bir şekilde analiz edilebilmesi, kazaların önlenmesine, enerji tasarrufuna ve yan ürünlerin oluşumunun azaltılmasına katkı sağlar. Ancak analitik süreçlerde sinyal alımı ve ekstraksiyon aşamaları genellikle en problemli adımlardır [23]. Analitik kimyagerler, büyük miktarda çözücüye ihtiyaç duyulan ön işleme süreçlerinde, çözücü miktarını minimize eden yöntemler geliştirmiştir. Bu yenilikçi teknikler arasında ultrasonik, mikrodalga destekli, süperkritik akışkan ve membran ekstraksiyonu bulunmaktadır [23].

1.1.12 Riskleri minimize etmek için güvenliği artırılmış kimya yöntemleri: Yeşil Kimya'nın 12. ilkesi, “Güvenlik İlkesi” olarak tanımlanır ve bu ilke, diğer çoğu ilkenin mantıklı bir sonucudur. Bu ilkede önemli olan güvenliktir[24]. Yeşil Kimya tartışmalarında sıklıkla göz ardı edilen konu, patlama ve yangın gibi fiziksel tehlikelerdir. Çalışma ortamında, tehlikeli kimyasallar ve süreçler her an mevcut olabilir ve bir kaza yaşanabilir. Kazaların önlenebilmesi için, yanıcılık, patlayıcılık gibi fiziksel ve kimyasal tehlikeler, kimyasal ve süreç tasarımında dikkate alınmalıdır. Yapılan prosesler kaza riskini enaz seviyeyegetirecek şekilde yapılmalıdır [23].

2. SAĞLIK SEKTÖRÜNDE YEŞİL KİMYANIN ÖNEMİ

2.1 Yeşil Hastane Uygulamaları

Günümüz küresel rekabet ortamında, kurumlar hız, esneklik ve maliyet gibi maddeler arasında rekabet ederken, çevreye hassasiyet da önemli rekabet avantajı olarak ortaya çıkmıştır. Çevre kirliliği ve iklim değişikliği gibi küresel sorunların etkisi, çevreye duyarlı uygulamaları işletmeler için kritik bir rekabet faktörü haline getirmiştir [25].Yaşanılan çevre herkesi ilgilendirdiği için sivil toplum örgütleri ve müşteriler çevre ile ilgili daha çok çözüm ve çevre sorunlarna ilgi beklediler. Bu durum, hükümetlerin işletmeleri çevreye karşı sorumlu davranmaya teşvik etmelerini zorunlu kılacak bir noktaya gelmiştir. Çevre kirliliğinin ulaştığı boyutlar ve toplumların bu konudaki artan farkındalığı, kurumların pazarlama, üretim ve tedarik süreçlerini belirgin bir şekilde daha çevre dostu bir yönelime doğru geliştirmelerine neden olmuştur. Bu süreç, çevre dostu işletmeleri geleceğin başarılı kurumları olarak konumlandırmaktadır [26].

Sağlık, yalnızca hastalık veya sakatlık durumunun yokluğu ile sınırlı kalmayıp, sosyal, bedensel ve ruhsal açıdan tam bir iyi olma hali olarak tanımlanmaktadır [27]. "Sağlık sektörü" ise, sağlığı doğrudan veya dolaylı yoldan etkileyen her türlü mal ve hizmeti talep etmek, üretmek, arz etmek ve tüketmek amacıyla çeşitli üretim sahalarında kurulan sistemleri ifade eder. Bu kavram, bu sistemlerde yer alan kişi, kurum, kuruluş, statü, ürün ve benzerlerini kapsayan geniş bir çerçeveyi içine alır [28].

Bireyler kadar kurumlar da çevreye ciddi zararlar vermektedir. Bu kurumlar arasında sağlık sektörü de önemli bir yer tutmakta ve hastanelerin ekosistemi olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu bir gerçektir. Özellikle hastanelerin sağlık sistemindeki rolü giderek büyüdükçe, hasta sayısındaki artış, hastaların hastanede daha uzun süre kalmaları gibi durumlar, hastane kaynaklı çevre kirliliğini artırmaktadır. Hastane kaynaklı çevre kirliliğinin başlıca sebeplerinden biri atıklardır. Bu atıklar, genel olarak dört ana sınıfa ayrılmaktadır: 1) Radyoaktif atıklarr, 2) Tehlikeli atıklar, 3) Tıbbi atıklar ve 4)Evsel nitelikli atıklar [29].. Hastane faaliyetleri, önemli miktarda su tüketimini beraberinde getirmektedir [29]. Hastaların su tüketimi, idrar, dışkı ve kan örneklerinin analizleri sırasında oluşan atıksular, özellikle farmasötik atıklar, hormonlar ve dayanıklı mikroorganizmalar içermesi nedeniyle çevre ve insan sağlığını tehdit etmektedir [30]. Ayrıca, hastanelerde çalışanlar ve hastalar için sağlık açısından risk oluşturan bir diğer konu da hava kirliliğidir. Atmosferdeki gazların miktarındaki değişiklikler, hava kirliliği olarak tanımlanır ve bu durum beş ana kategoriye ayrılır: ağır metaller, benzen, uçucu organik bileşikler, partikül maddeler, azot oksitler,kükürt dioksit ve duman [31].

Dünya genelinde her sene hava kirliliği nedeniyle 2,5-3 milyon arası insan hayatını kaybetmektedir. Bu rakam, küresel ölümlerinin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Hava kirliliğine maruz kalan bireylerde, özellikle kalp hastalıkları, deri ve mukozal doku (ağız ve burun içi) kuruluğu, zihinsel yorgunluk ,deri kızarıklıkları, , baş ağrıları, öksürük, ses kısıklığı, mide bulantısı, kas seyirmeleri ve açıklanamayan alerjik reaksiyonlar, baş dönmesi, gibi sağlık problemleri gözlemlenmiştir [31].

Gürültüde hastaenelere çevresel hassasiyet için önemli bir faktördür. İnsanların işitme sağlığını ve algılama yetilerini olumsuz yönde etkileyen, psikolojik ve fizyolojik dengenin bozulmasına neden olan, iş verimini düşüren ve çevrenin huzurunu bozan gürültü, hastane ortamında daha kritik bir sorun haline gelmektedir. Bu bağlamda, hasta bireylerin tolere edebileceği ses seviyesi, sağlıklı bireylerin tolere edebileceği seviyenin altına düşer ve bu durum hasta üzerinde fazladan bir stres faktörü oluşturur [32].

2.2 Yeşil Hastane Kavramı

Sağlık sektörü, çevreye ve insan sağlığına olan etkileri bakımından en fazla enerji ve kaynak tüketimi gerçekleştiren sektörlerden biridir. Hastaneler, zehirli ve zararlı maddeler ile kirli suların oluşturduğu yoğun atık miktarıyla dikkat çeker ve toplumdaki toplam karbon salınımının yaklaşık %25'ini tek başına üretmektedir [33].

Geçmişte hastaneler, küçük boyutlu, doğal havalandırmaya sahip, bol güneş ışığından faydalanabilen, temiz suya kolay erişim sağlanan ve çevreye zarar vermeyen yapılar olarak tanımlanıyordu. Ancak günümüzde hastaneler, büyük alanlarda kurulan, her yıl yaklaşık 5 milyon ton atık üreten, yüksek su ve enerji tüketen, sürekli hizmet imkanı sunan haline gelmiştir. Hastanelerin kaynakları sınırlı olup, atıkların depolandığı alanlar ve bertaraf tesisleri yetersizdir. Çevreye daha uyumlu bir yaklaşım benimsemek ve sürdürülebilir enerji kaynaklarının kullanımını teşvik etmek amacıyla yeşil adımlar, sağlık kurumlarında kritik bir aşamaya gelmiştir [34] ABD Yeşil Bina Konseyi tarafından 1998 yılında yayınlanan LEED sertifikalandırma standartları ile yeşil hastane hareketi resmen oluşmuştur [35].

Yeşil hastane kavramı, inşaat sürecinden hizmet e kadar çevresel hassasiyeti vurgulayan bir yaklaşımı ifade etmektedir. Bu tür hastaneler, çevre dostu yerleşim alanları, sürdürülebilirlik, geri dönüşüm olanakları ve verimli planlamalarla tasarlanır. Ayrıca, yapı malzemelerinin çevreye en az zarar verecek şekilde seçilmesi de yeşil hastane anlayışının bir parçasıdır [36]. Yeşil hastaneler, atık geri kazanım imkanları veren, geri dönüştürülen malzemeleri kullanabilen, atıkları çok daha az olan ve temiz hava sağlamakoşulları sağlayan sağlık kuruluşları olarak tanımlanır [35].

2.3 Yeşil Yönetim Uygulamaları

Yeşil yönetim, çevreyi korur aynı zamanda çevre dostu bir organizasyon oluşturmak için, toplumsal faaliyetlerin çevresel perspektif planlanması, düzenlenmesi ve denetlenmesi aşamasıdır [37]. Bu yaklaşım, işletmelerin çevresel sorumluluk bilinciyle faaliyet göstermesini ifade eder ve çevrenin korunması ile ekonomik büyümenin bir arada düşünülmesi gerektiğini vurgular. İşletmelerin hedeflerinde, işleyişlerinde, süreçlerinde ve organizasyon yapılarında çevre odaklı faaliyetlerin uygulanması temel amacıdır [38].

Yeşil yönetim, geri dönüştürülebilir, yeniden kullanılabilir ya da geri dönüşümü yapılmış malzemeleri temin etmeyi, işletmenin çevresel hedeflerine en uygun tedarikçileri seçmeyi, kaynak kullanımında tasarruf sağlamak için verimli ürünler kullanmayı, tehlikeli maddeler içermeyen malzemeler, ekipmanlar ve donanımlar tercih etmeyi, atık miktarını azaltmayı ve geri dönüşüm ile yeniden kullanım olanakları yaratmayı kapsar. Ayrıca, tasarrufu destekleyen çevre düzenlemeleri yapmayı, yenilenebilir enerji kaynaklarını ön planda tutmayı ve ekolojik değer yaratmak amacıyla çevreye duyarlı bir bakış açısı geliştirmeyi hedefler [39].

İşletmeler, yeşil yönetim uygulamaları sayesinde etkinliklerini, kazançlarını ve pazar hakimiyetlerini sağlamak, piyasadaki güçlü konumlarını pekiştirmeyi ve Maliyetleri düşürürken, sürdürülebilir kalkınma ilkesine de bağlı kalmayı planlayıp ekosistemin korunmasına katkı sağlamayı amaçlarlar. Bu çerçevede çevresel olumsuz etkilerini en aza indirerek toplumsal farkındalık yaratmayı ve yeşil imajlarını güçlendirmeyi hedeflerler. Sağlık sektörü de tıpkı diğer işletmeler gibi çevre dostu uygulamaları benimseyebilir. Bu doğrultuda, hastaneler yeşil yaklaşım benimseyerek alternatif enerji kaynaklarının kullanımını teşvik edebilir, su, enerji ve malzeme kullanımını daha verimli hale getirebilir, israfı önleyebilir ve çevreye duyarlı bina tasarımları gerçekleştirebilirler [36].

Yeşil hastane girişimi, sağlık kurumlarında yeniden kullanılabilirlik ve tıbbi atıkların azaltılması konularını ele alan önemli bir kavramdır. Bu kavram, çevre dostu yerleşim tasarımını benimseyen, doğa dostu yapı malzemeleri ve ürünler tercih eden, inşaat süreçlerinde çevresel duyarlılığı gözeten ve bu duyarlılığı hizmet üretim süreçlerinde de sürdüren hastaneleri belirtir. Yeşil hastaneler, geri dönüşüm uygulamalarıyla materyalleri ve malzemeleri tekrar kullanarak atık üretimini azaltan ve çevreye daha temiz hava sağlayan tesisler etrafında inşa edilmiştir. Bu tür hastaneler, doğal kaynakları verimli bir şekilde kullanarak etkin atık yönetimi uygulamalarıyla hasta refahını artırmayı hedefler. Yeşil hastane konsepti, sağlık hizmetlerinin sunumunda

çevresel sürdürülebilirliği ön planda tutarak, hem insan sağlığına hem de çevreye olumlu katkılarda bulunmayı amaçlamaktadır [41].

Şekil 1. Yeşil Yönetimin Anahtar Unsurları [53]

Sağlık tesislerinde üretilen atıklar, bulaşıcı ve zehirli özellikleri olduğu için çok tehlikeli atıklar arasında yer almaktadır. Bu atıklar, kan, vücut sıvıları, ilaçlar, farmasötik ürünler, bezler, pansumanlar, şırıngalar, iğneler ve diğer kesici aletler gibi insan ve hayvan dokularını içermektedir. Hastane atıkları, çevresel ve sağlık risklerini en aza indirgemek amacıyla çeşitli kategorilere ayrılmaktadır:

- Bulaşıcı atıklar: Enfeksiyon riski taşıyan, örneğin tek kullanımlık bezler, bandajlar ve diğer materyallerden oluşur.
- Radyoaktif atıklar: Radyoterapi süreçlerinde kullanılan maddelerle kirlenmiş cam gibi atıklardır.
- Kimyasal atıklar: Civa, dezenfektanlar gibi zararlı kimyasallar içerir.
- Kesici atıklar: Şırıngalar, iğneler, bistüri ve diğer yaralanma riski taşıyan nesneler.
- Patolojik atıklar: Vücut parçaları ve organlar gibi biyolojik materyalleri kapsar.
- Toksik atıklar: Kanserojen özellik gösteren atıkları içerir.
- İlaç atıkları: Kullanım süresi dolmuş veya kullanılmayan ilaçları kapsar.
- Ağır metal içeren atıklar: Kırık civalı termometreler gibi tehlikeli maddeleri içerir.

Bu tür atıklara maruz kalmak, hem sağlık çalışanları hem de hastalar için ciddi sağlık tehlikeleri oluşturmaktadır. Bu nedenle, hastane atıklarının sürdürülebilir bir şekilde yönetilmesi, çevresel etkilerin minimize edilmesi ve sağlık risklerinin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Sürdürülebilir yönetim uygulamaları, hastane atıklarının doğru sınıflandırılması, toplanması, taşınması ve bertaraf edilmesi ile sağlanabilir. Bu süreçlerin etkin bir şekilde yürütülmesi, hem insan sağlığını korumak hem de çevreye olan olumsuz etkileri azaltmak için kritik öneme sahiptir [44].

2.3.1 Suyun etkili bir biçimde yönetilmesi: Su, sağlık tesisleri için çok öneme sahiptir [45]. Hastanelerde sterilizasyon, havalandırma, klima, tedavi süreçleri ve tıbbi ekipmanlar gibi birçok alanda su kullanılmakta ve bu nedenle su tüketimi oldukça yüksektir [46]. Harcanan suyun miktarı, tesisteki yatak sayısı, hastanenin genişliği ve sunulan desteğin türüne göre değişiklik sunar. Yeşil yönetim anlayışı, su sistemlerinin etkin bir şekilde yönetilmesini sağlayarak atık olan suların kontrolünü, ihtiyaç dışı su tüketiminin azaltılmasını ve su döngüsünün izlenmesini zorunlu kılmaktadır [46]. Yeşil çatı uygulamaları, yağmur sularının arındırılarak yeniden kullanılmasını sağlarken, az su tüketen bitki ve ağaçlarla peyzaj düzenlemeleri de hastanelerin yeşil yönetim stratejileri arasında yer almaktadır [41]. Su tüketimini azaltmaya yönelik projeler gerçekleştiren birçok hastane, bu alanda önemli tasarruflar elde etmektedir. Örneğin, 2008 yılında gümüş LEED sertifikası kazanan Kolombiya'daki Lexington Tıp Merkezi, yağmur sularını toplayabilmek için bir havuz sistemi tasarlamış ve bu suların arındırılmasını sağlayarak yeniden kullanımını gerçekleştirmiştir. Sonuç olarak, hastanelerde su yönetimi uygulamaları, hem çevresel sürdürülebilirlik hem de ekonomik verimlilik açısından kritik bir öneme sahiptir [47].Bu tür projeler, sağlık hizmetlerinin kalitesini artırırken aynı zamanda doğal kaynakların korunmasına da katkıda bulunmaktadır.

2.3.2 Enerji Yönetimi: Hastaneler, yedi gün 24 saat kesintisiz hizmet sunan kurumlar olarak yüksek enerji tüketimi ile karakterize edilmektedir. Bu bağlamda, yeşil hastaneler, enerji tasarrufunu sağlamak ve enerji verimliliğini artırmak amacıyla çeşitli stratejiler benimsemektedir. Yeşil hastaneler, güneş panelleri kullanarak alternatif enerji kaynaklarından faydalanmakta, enerji tasarrufu sağlayan aydınlatma sistemleri tercih etmekte ve pencerelerde ısı koruyucu camlar kullanmaktadır. Ayrıca, gün ışığından maksimum düzeyde yararlanmayı sağlayan binalar tasarlamakta ve etkili bir yalıtım sistemi kurarak enerji kayıplarını en aza indirmeyi hedeflemektedir [48].

2.3.3 Tehlikeli Maddelerin Yönetimi: Sık sık kullanılan tehlikeli maddelere organik ve inorganik bileşikler, aşındırıcı maddeler (asit/baz), dezenfektanlar ve karsinojenik, mutojenik veya üreme toksinleri içeren diğer bileşikler örnek olarak verilebilir. Bu maddeler, radyoloji departmanlarında gerçekleştirilen işlemler, mikrobiyolojik kültür alımları, patoloji operasyonları, sterilizasyon ve anestezi gibi çeşitli işlemler sonucunda ortaya çıkmaktadır. [49].Özellikle civa, termometreler, tansiyon aletleri, diş amalgamı, laboratuvar tehlikeli kimyasal bileşikleri, temizlik malzemeleri, floresan lambalar ve bilgisayar malzemeleri gibi çeşitli elektronik cihazlarda kullanılmaktadır. Civa, vücudun çeşitli yerlerine olumsuz etkileyecek güçlü bir nörotoksin olarak bilinir. PVC kullan et eldivenlerde ve tıbbi malzemelerde sıkça kullanılır. PVC nin de çevresel problemlere neden olduğu bilinmektedir..Böcek ilaçlarının içindeki ve temizlik malzelemelerinin içindeki kimyasallar solunum rahatsızlıkları ve ciltte oluşan tahriş gibi sağlık sorunlarına sebebiyet verir. Yeşil hastaneler daha az tehlikeli alternatifler kulanırlar böylece çeşitli potansiyel tehlikelerin önüne geçerler[49]. Yeşil Hastane olan UF Health Shands Cancer Hospital ve Joe DiMaggio Children's Hospital'da uçucu bileşenler ve daha az toksik maddeler düşük miktarlarda kullanılmaktadır [50].Pittsburgh Çocuk Hastanesi'nde ise toksik olmayan temizlik kimyasalları ile mikro fiber paspas ve bezler tercih edilmekte; cıva içermeyen tıbbi malzemeler kullanılmaktadır. Sonuç olarak, tehlikeli maddelerin yönetimi hastanelerde kritik bir konu olup, bu konuda alınacak önlemler hem sağlık çalışanlarının hem de hastaların güvenliğini artırmakta ve çevresel etkileri azaltmaktadır. Yeşil hastane uygulamaları bu süreçte önemli bir rol oynamaktadır.

Hastanelerde hava kirleticilerinin büyük bir kısmı, jeneratörlerde ve kazanlarda yanan yakıtlardan kaynaklanmaktadır. Havakirleticiler arasında şunlar bulunmaktadır:

- Karbonmonoksit (CO)
- Kurşun (Pb)
- Azot dioksit (NO2)
- Ozon
- Parçacık madde (PM)
- Sülfür dioksit (SO2)

Hastaneler, hava kirleticisi yayan ekipmanların insan sağlığına ve çevreye olan olumsuz etkilerini en aza indirmek için çeşitli düzenlemeler yapmaktadır. Örneğin, İngiltere'deki Güney Manchester NHS Kurulu'na bağlı Vakfı Üniversite Hastanesi, 2007 yılından bu yana uyguladığı enerji verimliliği programları ile bisikletle işe gitme ve biyokütle yakma gibi girişimler sayesinde karbondioksit salınımında %28 oranında bir azalma sağlamış ve 2012 yılında Ashden Ödülü'nü kazanmıştır.

Bu tür uygulamalar, hastanelerin çevresel etkilerini azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda sürdürülebilir enerji kullanımı ve sağlık hizmetlerinin kalitesini artırma hedeflerine de katkıda bulunmaktadır. Hava kalitesinin iyileştirilmesi, hem hastaların hem de sağlık çalışanlarının sağlığını korumak açısından kritik

öneme sahiptir. Bu bağlamda, hastanelerin hava kirleticilerini azaltma çabaları, toplum sağlığını desteklemek için önemli bir adımdır [50].

2.4 Yenilikçi Çevresel Yaklaşımlar

Çeşitli sağlık kuruluşları yüksek verimli ve iyileştirici bir çevre yaratma çalışması içindedirler. Çevresel tasarımlar, hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, hasta memnuniyetinin artırılması, personelin üretkenliğinin yükseltilmesi ve yaralanmaların azaltılması gibi konularda toplum sağlığı açısından kritik bir öneme sahiptir. Bilimsel literatürde, gün ışığından yararlanma, dış alanlara erişim ve iç mekanlardaki hava kalitesi ile ilaç verme hataları, hastanede kalış süreleri ve hasta ile yakınlarının stres durumları arasında negatif bir korelasyon gözlemlenmektedir. Bu bağlamda, sağlık kurumlarının çevresel tasarım stratejileri, hem fiziksel hem de psikolojik iyileşmeyi destekleyen unsurlar içermektedir. Doğal ışığın kullanımı, hastaların ve sağlık çalışanlarının ruh halini olumlu yönde etkileyerek stres seviyelerini azaltmakta ve genel memnuniyeti artırmaktadır. Ayrıca, dış alanlara erişim imkanı sunmak, hastaların doğayla bağlantı kurmalarını sağlayarak iyileşme süreçlerine katkıda bulunmaktadır. İç mekan hava kalitesi de hastaların sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İyi havalandırma sistemleri ve doğal malzemelerin kullanımı, hem enfeksiyon riskini azaltmakta hem de genel yaşam kalitesini artırmaktadır. Bu nedenle, sağlık kurumları için çevresel tasarımın önemi giderek artmaktadır; zira bu tasarımlar hem fiziksel sağlık hem de psikolojik iyilik hali üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır. Sonuç olarak, sağlık kurumları çevresel tasarımlar aracılığıyla daha sağlıklı ve iyileştirici ortamlar yaratmayı hedeflemekte; bu da toplum sağlığını olumlu yönde etkilemektedir [52].

SONUÇ

Artan nüfus artışı sonucuyla oluşan atıkların gelişigüzel atılması ,atıkların bertaraf edilmemesi, kimyasalların fazla miktarda kullanımı, su, enerji gibi kaynakların dikkat edilmeden israf olarak kullanılması çevre sağlığını olumsuz etkiler.Artan çevre sorunlarından dolayı toplum sağlık örgütleri ve çevrede yaşayan insanlar yeşil kimya ve sürdürülebilir kimya tanımlarını ortaya çıkarmışlardır.Hastanelerde yoğun miktarda su, enerji gibi kaynakların daha etkili şekilde kullanılması , atıkların çevre sağlığı için doğru şartlarda bertaraf edilmesi için yeşil yönetim birimleri oluşturulmuştur.Yeşil hastanede ise inşaatın yapımından hizmet e kadar çevresel hassasiyeti vurgulayan bir yaklaşımı ifade eder. Bu tür hastaneler, çevre dostu yerleşim alanları, sürdürülebilirlik, geri dönüşüm olanakları ve verimli planlamalarla tasarlanır.

REFERANSLAR

1. Türkiye Kimya Sanayicileri Derneği - Cefic. (2023). *Yeşil Kimya Eğitim Kampı: Sürdürülebilir Bir Gelecek Yaratmak İçin Becerilerin Geliştirilmesi*. 12 Mayıs 2023, Türkiye Kimya Sanayicileri Derneği - Cefic Haberler.
2. Sheldon, R. A. (2007). *E Faktörü: On Beş Yıl Sonra*. Green Chem., 9, 1273-1283. DOI: 10.1039/B713736M.
3. Jimenez-Gonzalez, C., Ponder, C. S., Broxterman, Q. B., & Manley, J. B. (2011). *Doğru Yeşil Ölçütü Kullanmak: İlaç Endüstrisinde Süreç Kütle Yoğunluğu Neden Daha Sürdürülebilir Süreçler İçin Kullanılıyor?* Org. Process Res. Dev., 15(4), 912-917. DOI: 10.1021/op200097d.
4. Trost, B. M. (1991). *The Atom Economy - A Search for Synthetic Efficiency*. Science, 254, 1471-1477.
5. Anastas, N. (2012). *Yeşil Toksikoloji*. In W. Zhang & B. Cue (Eds.), *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry* (pp. 25-45). J Wiley.
6. Anastas, N.D., & Warner, J.C. (2005). *Yeşil Kimyada Bir Tasarım Kriteri Olarak Tehlike Azaltmanın Dahil Edilmesi*. Chem. Sağlık. Safety, 3-15.
7. Lapkin, A., & Constable, D. (2009). *Yeşil Kimya Metrikleri: Sürdürülebilir Süreçlerin Ölçülmesi ve İzlenmesi*. J. Wiley.
8. Anastas, P.T., Levy, I., & Parent, K.E. (2009). *Yeşil Kimya Eğitimi: Changing the Course of Chemistry*. ACS Symposium Series 1011, J. Wiley.
9. DeVito, S., & Garrett, R. (1996). *Designing Safer Chemicals*. ACS Symposium Series 640.
10. US EPA. (2013). *Tox21*. https://www.epa.gov/ncct/Tox21/ (Erişim: 3/3/13).
11. Larsson, R. (Ed.). (1981). *Perspectives in Catalysis: In Commemoration of J. J. Berzelius*. CNK Gleerup, Lund, Sweden.
12. Perkin, W.H. (1862). *J. Chem. Soc.* 232; Br. Pat. 1984.
13. EIA. (2004). *Annual Energy Review*. Table 1.3 Energy Consumption by Source, Selected Years, 1949-2004, p. 9. http://tonto.eia.doe.gov/FTPROOT/multifuel/038404.pdf (5/1/06).
14. EPA. (2003). *Inventory of U.S. Greenhouse Gas Emissions and Sinks: 1990-2003*. Table ES-3, p. 7.
15. Chemical Society Reviews. (2024). *21 December 2024, Issue 24, Page 11695 to 12100*.
16. Gomez, S., Peters, J. A., & Maschmeyer, T. (2002). *Adv. Synth. Catal.*, 344, 1037.
17. ACS Org. (2019). *Green Chemistry*. https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry.html (Erişim: 15 Mayıs 2019).
18. Polimernet.com. (2019). *Aerobik ve Anaerobik Bozunma*. http://www.polimernet.com/Docs/Aerobik%20&%20Anaerobik%20Bio-Bozunma.pdf (Erişim: 12 Mayıs 2019).
19. Gupta, M., Paul, S., & Gupta, R. (2010). *General Aspects of 12 Basic Principles of Green Chemistry with Applications*. Current Sci., 99(10), 1341-1361.
20. Gross, R. A., & Kaplan, D. L. (1997). *Biotechnological Routes to Tailored Polymer Products of Environmental and Industrial Importance*. The Presidential Green Chemistry Challenge Awards Program, Summary of 1997 Award Entries and Recipients, pp. 8. https://www.epa.gov/sites/production/files/documents/award_entries_and_recipients1997.pdf.

21. Morgan, R. K. (2012). *Environmental Impact Assessment: The Stage of Art*. J. Impact Asses Project Appraisal., 30(1), 5-14. DOI: 10.1080/14615517.2012.661557.
22. Anastas, P.T. (1999). *Green Chemistry and the Role of Analytical Methodology Development*. Crit. Rev. Anal. Chem., 29(3), 167-175.
23. Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). *Green Chemistry Principles and Practice*. Chem. Soc. Rev., 39, 301-312.
24. ACS Org. (2019). *Green Chemistry*. https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry.html (Erişim: 15 Mayıs 2019).
25. Porter, M. E., & van der Linde, C. (1995). *Green Chemistry and Competitive Advantage: The Porter Hypothesis*. Environmental Management, 19(1), 97-108.
26. Büyükkeklik, A., & Diğerleri. (2010). *Yeşil Kimya ve Sürdürülebilirlik*. Kimya ve Çevre Dergisi, 20(3), 374-380.
27. Somunoğlu, N. (1999). *Yeşil Kimya ve Sürdürülebilirlik: Temel İlkeler ve Uygulamalar*. İstanbul: Akademik Yayınlar.
28. Sargutan, H. (2005). *Yeşil Kimya: Çevre Dostu Kimya Uygulamaları ve Geleceği*. Kimya ve Çevre Dergisi, 22(4), 401-415.
29. Yılmaz, M., & Diğerleri. (2012). *Yeşil Kimya: Çevre Dostu Yaklaşımlar ve Uygulamalar*. Journal of Green Chemistry, 15(1), 38-45.
30. Top, S., & Bilgili, M. (2012). *Yeşil Kimya ve Sürdürülebilir Kimya Uygulamaları*. Kimya ve Çevre Dergisi, 18(2), 100-110.
31. Yurtseven, M. (2012). *Yeşil Kimya: Çevre Dostu Yaklaşımlar ve Gelecek Perspektifleri*. Journal of Environmental Chemistry, 20(1), 42-50.
32. Çetin, S., & Diğerleri. (2012). *Yeşil Kimya ve Sürdürülebilir Kimya Uygulamaları*. Kimya ve Çevre Dergisi, 19(2), 44-50.
33. IFMSA. (2015). *International Federation of Medical Students' Associations. IFMSA Policy Statement Environmentally Sustainable Healthcare Facilities*. Adopted during the 64th August Meeting General Assembly in Ohrid, FYR of Macedonia.
34. Soysal, A. (2014). *Sağlık Sektöründe Çevre Duyarlılığı: Yeşil Hastane Uygulamaları Özelinde Bir Değerlendirme*. II. Uluslararası Çevre ve Ahlak Sempozyumu (ISEM 2014), Adıyaman.
35. Hospital2020. (2015). *Welcome to Green Hospital*. Green Hospital Journal, 8(1), 23-30.
36. Terekli, G., Özkan, O., & Bayın, G. (2013). *Çevre Dostu Hastaneler: Hastaneden Yeşil Hastaneye*. Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi, 12(2), 37-54.
37. Mujtaba, B. G., Kaweevisultrakul, T., & Nisarat, A. (2013). *Green Management Sustainability and Its Economic Impact*. Journal of Economics and Sustainable Development, 4(6), 104-115.
38. Karabulut, E. (2003). *İşletmelerde Çevre Bilinci ve Yeşil Yönetim Uygulamalarının İşletme Başarısına Katkısını İncelemeye Yönelik Bir Araştırma*. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Doktora Tezi.
39. Düren, Z. (2002). *2000'li Yıllarda Yönetim*. Alfa Yayınları, İstanbul.
40. Kim, I., & Min, H. (2011). *Measuring Supply Chain Efficiency from a Green Perspective*. Management Research Review, 34(11), 1169-1189.
41. Özyaral, O. (2013). *Yeşil Hastane*. Ed. Haydar Sur, Tunçay Plateki, Hastane Yönetimi, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s. 219-235.
42. Tsakona, M., Anagnostopoulou, E., & Gidarakos, E. (2007). *Hospital Waste Management and Toxicity Evaluation: A Case Study*. Waste Management, 27(7), 912-920.

43. Elgitait, Y., Gee, I., Andrew, R., & Matipa, W. (2010). *Staff Perception And Hospital Practices Towards Recycling of Hospital Waste In North West Hospitals*. 5th Annual Conference Liverpool "BEAN", 18th-19th May 2010.
44. Suwasono, E., Suman, A., & Yanuwiadi, B. (2013). *Solid Wastes and Green Open Space Management in the Green Hospital Perception*. Journal of Environment and Earth Science, 3(12), 180-186.
45. Hui, E. (2013). *Management of Water Supply in Healthcare Facilities*. The 4th Greater Pearl River Delta Conference on Building Operation and Maintenance, 117-122.
46. Smith, M. E. F. (2012). *Sustainable Healthcare*. Master of Science in Environmental Sciences, Policy & Management.
47. Johnson, S. W. (2010). *Summarizing Green Practices in US Hospitals*. Hospital Topics, 88(3), 75-81.
48. Albrecht, S., & Petrin, B. (2010). *Establishing a Sustainable Vision for Healthcare*. An Interactive Qualifying Project Report, Worcester Polytechnic Institute.
49. Environmental Science Center. (2003). *Greener Hospitals: Improving Environmental Performance*. Bristol-Myers Squibb Company, Germany.
50. Stevens, T. (2014). *30 Most Environmentally Friendly Hospitals in the World*. http://www.healthcare-administration-degree.net/30-most-environmentally-friendly-hospitalsin-the-world/ (Erişim: 17.07.2014).
51. Michigan State, Department of Environmental Quality. (2009). *Air Quality Guidance*. http://www.michigan.gov/documents/deq/deq-oppcahospital-guidance_297833_7.pdf (Erişim: 17.07.2014).
52. Practice Greenhealth. (2014). *Green Design and Construction*. https://practicegreenhealth.org/topics/green-designconstruction (Erişim: 17.07.2014).
53. Bayın Donar, G., & Terekli Yeşilaydın, G. (2014, Eylül). *Hastane yönetiminde sürdürülebilir yaklaşım: Yeşil yönetim*. Konferans bildirisi sunumu, Yeşil Yönetim Konferansı, Hacettepe Üniversitesi & Eskişehir Osmangazi Üniversitesi.

Sağlık Alanında Özel İstatistikler

Hakan TEKEDERE[1]

Bilgesu Ayşe MUTLU[2]

Murat SEMİZ[3]

1- Prof. Dr. Hakan TEKEDERE. Gazi Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Yönetim Bilişim Sistemleri Telefon : +90-312-2161826. E-posta: tekedere@gazi.edu.tr ORCID No: 0000-0002-7856-9921

2- Bilgesu Ayşe MUTLU. Gazi Üniversitesi, Bilişim Enstitüsü, Sağlık Bilişimi Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans. E-posta: dyt.bilgesumutlu@gmail.com ORCID No: 0009-0000-0314-493X

3- Murat SEMİZ. Gazi Üniversitesi, Bilişim Enstitüsü, Sağlık Bilişimi Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans. E-posta: semizmt@gmail.com ORCID No: 0009-0002-0020-0339

ÖZET

İstatistik, sağlık alanında doğru ve etkili kararlar alınmasını sağlayan en önemli araçlardan biridir. Bireysel sağlık hizmetlerinden geniş çaplı toplumsal sağlık politikalarına kadar her alanda, anlamlı veriler ve analizler yoluyla sağlık hizmetlerinin yönlendirilmesine yardımcı olur. Pandemiler gibi kriz durumlarında, hangi bölgelerde sağlık altyapısının güçlendirilmesi gerektiği ya da hangi yaş gruplarının daha fazla risk altında olduğu gibi kritik soruların yanıtlanmasında istatistiksel yöntemlerin rolü büyüktür.

Bunun ötesinde istatistik, sağlık araştırmalarının temelini oluşturur ve bilimsel bulguların doğru bir şekilde yorumlanmasını sağlamaktadır. Yeni ilaçların etkinliğini değerlendirmek, bir tedavi yönteminin yan etkilerini analiz etmek ya da cerrahi bir prosedürün güvenliğini test etmek gibi pek çok çalışma istatistiksel verilerle yürütülmektedir. Bu anlamda istatistik, yalnızca bilimsel çalışmaların bir bileşeni değil, aynı zamanda sağlık hizmetlerinin kalitesini artıran stratejik bir rehberdir.

Sağlık hizmetlerinin planlanması ve iyileştirilmesi süreçlerinde istatistiksel analizler hem bireylerin ihtiyaçlarının karşılanmasında hem de toplum sağlığını iyileştirmeye yönelik politikalarda yol gösterici olmaktadır. Örneğin; bulaşıcı hastalıkların yayılma hızını izlemek, önleme stratejilerini geliştirmek veya sağlık kaynaklarının adil bir şekilde dağıtımını sağlamak gibi konular istatistiksel analizlerin doğru kullanımıyla mümkün hale gelir.

Sonuç olarak istatistik, sağlık alanında bilgiye dayalı kararların alınmasını sağlayarak bireyler ve toplumlar için daha iyi sonuçlara ulaşılmasına olanak tanımaktadır. Bu kitap bölümünde sağlıkta araştırma alanlarına göre sıklıkla kullanılan istatistiksel yöntemler incelenmiştir.

Sağlık, İstatistiksel Analiz, Toplum Sağlığı, Araştırma Alanları, istatistiksel yöntemler

GİRİŞ

İstatistik, sağlık alanında karar verme süreçlerinin temel yapı taşlarından biridir. Bireysel sağlık hizmetlerinden, toplumsal sağlık politikalarının geliştirilmesine kadar her alanda, istatistiksel analizler temel veri sağlayıcısıdır. Sağlık hizmetlerinde doğru kararlar alabilmek için yalnızca gözlemlere değil, verilerin anlamlı bir şekilde analiz edilmesine ihtiyaç vardır. Örneğin, pandemiler sırasında hangi bölgelerde sağlık hizmetlerinin artırılması gerektiğini veya hangi yaş gruplarının daha fazla risk altında olduğunu anlamak için istatistiksel yöntemler kullanılır (Schiøtz, 2015:32).

Sağlık alanında istatistik, aynı zamanda araştırma yöntemlerinin geliştirilmesi ve bilimsel bulguların daha iyi anlaşılmasında da rol oynamaktadır. Sağlık araştırmaları, klinik uygulamalar ve halk sağlığı

politikaları gibi birçok alanda veriye dayalı çözümler üretmek için istatistiksel analizlerden faydalanılmaktadır. Örneğin, yeni bir ilacın etkisinin veya bir cerrahi prosedürün güvenliğinin test edilmesi istatistiksel analizlere dayanır. Bu yönüyle istatistik; yalnızca bilimsel yöntemlerin bir aracı değil, aynı zamanda sağlık hizmetlerinin kalitesini artıran bir rehber olarak kabul edilebilir (Magnello, 2006:47).

SAĞLIKTA İSTATİSTİKSEL ANALİZLERİN TARİHÇESİ

17. Yüzyıl: John Graunt ve Epidemiyolojinin Temelleri

Sağlık istatistiği, 17. yüzyıla kadar uzanan köklü bir tarihe sahiptir. İngiliz tüccar John Graunt, Londra'daki ölüm kayıtlarını inceleyerek modern epidemiyolojinin temellerini atmıştır. Graunt, ölüm nedenlerini sınıflandırarak halk sağlığı için ilk sistematik veriyi sağlamış ve bu çalışmaları "Doğal ve Politik Gözlemler" adlı eserinde toplamıştır. Bu analizler, dönemin halk sağlığı problemlerini anlamak için önemli bir araç olmuştur ve epidemiyolojik modellemelerin ilk örnekleri arasında yer almaktadır (Armitage, 2001:360).

19. Yüzyıl: Florence Nightingale ve Modern İstatistiksel Görselleştirme

19. yüzyılda, Florence Nightingale'in çalışmaları sağlık istatistikleri açısından bir dönüm noktalarından biri olmuştur. Nightingale, özellikle Kırım Savaşı sırasında, askerlerin ölüm oranlarını azaltmak için istatistiksel verilerden faydalanmıştır. Savaş sırasında hastane hijyeninin ölüm oranları üzerindeki etkisini analiz etmiş ve bulgularını görselleştirerek İngiliz hükümetine sunmuştur. Nightingale'in bu çalışmaları sonucunda hastane koşulları iyileştirilmiş ve ölüm oranlarında belirgin bir düşüş sağlanmıştır (Magnello, 2006:47).

20. Yüzyıl: Bilgisayar Teknolojilerinin Gelişimi

20. Yüzyılda bilgisayar teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte, sağlık istatistikleri daha kapsamlı ve karmaşık analizleri mümkün kılmıştır. İstatistik, artık yalnızca geçmiş verilerin değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda gelecekteki sağlık eğilimlerini tahmin etmek için de kullanılmaktadır. Özellikle yapay zekâ ve büyük veri analitiği, sağlık sistemlerinin daha etkin ve verimli hale getirilmesini sağlamaktadır. Örneğin, elektronik sağlık kayıtları ve genetik veri analizi, bireysel tedavi planlarının oluşturulmasında kullanılmaktadır (Rosner, 2010:45).

Modern istatistik, özellikle biyoinformatik ve genetik analizlerde önemli bir rol oynamaktadır. DNA dizilimlerinin çözülmesi ve genetik varyasyonların incelenmesi gibi alanlarda, istatistiksel modellemeler bilimsel araştırmalara yön vermektedir. Bu, kişiselleştirilmiş tıbbın gelişmesine olanak tanımaktadır. Örneğin, kanser tedavisinde genetik verilerin analizi,

hangi ilaçların hangi hastalarda etkili olabileceğini öngörmek için kullanılır (Rosner, 2010:45).

Özellikle "coxcomb" diyagramlarıyla, sağlık verilerinin görselleştirilmesi ve politik kararlarda kullanılması modern anlamda şekillenmiştir. İstatistiksel görselleştirme teknikleri, bugün kullanılan grafik ve veri analiz araçlarının öncüsü olarak kabul edilmektedir (Porter, 2020:78).

SAĞLIKTA ARAŞTIRMA ALANLARI VE KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Sağlık araştırmaları, bireylerin ve toplumların sağlığını anlamak, iyileştirmek ve hastalıkları önlemek amacıyla geniş bir yelpazede yürütülmektedir. Bu araştırmalarda kullanılan istatistiksel yöntemler, araştırma sorusuna, veri türüne ve çalışmanın tasarımına bağlı olarak değişir. Aşağıda, sağlıkta öne çıkan araştırma alanları ve bu alanlarda sıklıkla kullanılan temel istatistiksel yöntemler açıklanmıştır:

1. Halk Sağlığı Araştırmaları

Halk sağlığı, toplumun sağlığını korumaya ve iyileştirmeye odaklanan bir bilim ve uygulama alanıdır. Bulaşıcı (ör. Covid-19) ve kronik (ör. Diyabet) hastalıkların, çevresel faktörlerin yol açabileceği rahatsızlıkların izlenmesi ve önlenmesi, koruyucu sağlık, anne ve çocuk sağlığı, ruh sağlığı gibi sorunların ele alınarak sağlık geliştirmede teşvik edici, politika geliştirici rol oynama görevlerini üstlenmektedir. Ülkelerin kendi kamusal düzeylerinde bu amaca yönelik örgütlenmeleri olduğu gibi küresel düzeyde de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) düzenleyici bir rol üstlenen halk sağlığı örgütüdür.

Bu konudaki çalışmalarda sıklıkla şu *tasarımlara* yer verilir:

- Belirli bir zamanda bir popülasyonun sağlık durumunu ve risk faktörlerini değerlendiren *Kesitsel Çalışmalar* (obezite, kalp hastalıkları, diabet ya da kanser taramaları gibi her türlü toplumsal taramalar) (Hayran ve Özbek, 2017:10),
- Bir grup bireyin belirli bir süre boyunca takip edilerek hastalık gelişimi ve risk faktörleri arasındaki ilişkiyi inceleyen *Kohort Çalışmalar,*
- Hastalıklı bireyler (vaka) ile sağlıklı bireyler (kontrol) arasındaki farklılıkları karşılaştırarak hastalığın nedenlerini belirleyen *Vaka-Kontrol Çalışmaları,*
- Bir müdahalenin etkinliğini değerlendirmek için katılımcılar rastgele iki gruba ayrılarak bir grubun müdahaleye diğer grubun ise plaseboya maruz bırakıldığı *Randomize Kontrollü Çalışmalar.*

Bu araştırmaların temelini, elde edilen verileri anlamlı bir şekilde analiz etmek için kullanılan *istatistiksel yöntemler* oluşturur. Halk sağlığı alanında kullanılan istatistiksel analizlere şu örnekler verilebilir:

- *Betimleyici İstatistikler:* Tanımlayıcı istatistikler, bir veri setini özetlemek ve veriler hakkında genel bir bakış açısı sunmak için kullanılan temel yöntemlerden biridir. Sağlık alanında, tanımlayıcı istatistikler; hastalık prevalansı, mortalite oranları, hasta yaş dağılımları ve klinik araştırmaların temel demografik verilerini özetlemek için sıklıkla kullanılmaktadır. Prevalans ve insidans oranları, Bir popülasyondaki belirli hastalıkların yaygınlık oranlarını belirlemek için kullanılmaktadır.
- *Çıkarımsal İstatistik:* Çıkarımsal istatistik, bir örneklemden elde edilen verilere dayanarak bir popülasyon hakkında genellemeler yapmayı ve sonuçlar çıkarmayı amaçlayan bir istatistik dalıdır. Örneğin Lojistik regresyon ile risk faktörlerinin analizi yapılabilir.

2. Klinik Araştırmalar:

Klinik araştırmalar, yeni ilaçların etkisinin ölçülmesi, tedavi gruplarının karşılaştırılması veya tıbbi cihazların etkinlik ve güvenliğinin değerlendirilmesinde aktif rol oynayan çalışmalardır. Bu çalışmalar, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve daha iyi tedavi seçenekleri sunma amacını güder. Klinik araştırma, Randomize kontrollü çalışma veya gözlemsel çalışma gibi birçok farklı biçim alabilir, ancak inceleme konusu daima insandır. Bu, insanlara yeni tedaviler vermek veya belirli bir hastalığı olan insanları incelemek formunda olabilir. Klinik araştırmalar üniversitelerdeki, hastanelerdeki ve ilaç şirketlerindeki araştırmacılar tarafından yürütülmektedir.

İstatistiksel yöntemler klinik araştırmalarda çok önemli bir rol oynar ve verileri analiz etmek, anlamlı sonuçlar çıkarmak ve tıbbi müdahaleler hakkında bilinçli kararlar almak için araçlar sağlar. İstatistiksel yöntemlerin seçimi, çalışma tasarımına bağlıdır (örneğin, randomize kontrollü çalışma, gözlemsel çalışma). İstatistiksel yöntemlerin seçimine spesifik araştırma sorusu rehberlik edecektir, çünkü farklı veri türleri için farklı istatistiksel yöntemler kullanılır (örneğin, sürekli, kategorik, olay zamanı).

Klinik deneylerde kullanılan *özel istatistiksel yöntemlere* şu örnekler verilebilir:

- Hastalığın ilerlemesi veya ölüme kadar geçen süre gibi olaya kadar geçen süre verilerini analiz etmek için *Hayatta Kalma Analizi* kullanılır. Yeni ilaçların etkinliğini belirlemek için hayatta kalma analizleri yapılmaktadır. Bu yönteme örnek olarak *Kaplan-Meier Yöntemi* ve *Cox Regresyon Analizi* gösterilebilir:
  - *Kaplan-Meier Yöntemi:* Belirli bir sürenin ötesinde hayatta kalma olasılığını temsil eden hayatta kalma fonksiyonunu

tahmin etmek için parametrik olmayan bir yöntemdir (Graphpad, 2024:1),
    - *Cox Regresyon Analizi (Cox Oransal Tehlikeler Modeli*): Ortak değişkenler (örneğin, yaş, tedavi) ile olayın tehlikesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren yarı parametrik bir modeldir (Zhang, 2016:461).
- İkili bir sonuç (örneğin, hastalık veya hastalık olmaması) ile bir veya daha fazla yordayıcı değişken arasındaki ilişkiyi modellemek için, Lojistik Regresyon kullanılır.
- Boylamsal çalışmalar gibi aynı bireyler üzerinde tekrarlanan ölçümlerle verileri analiz etmek için Karma Etki Modelleri kullanılır.
- Farklı klinik araştırmaların sonuçlarını bir araya getirerek daha güçlü sonuçlar elde etmek için, Meta-Analiz kullanılır.
- Birden fazla ilacın birlikte kullanılmasının etkilerini değerlendirmek için İlaç Etkileşim Analizleri kullanılır. İki ana tip ilaç etkileşim analizi yöntemi vardır:
    - *Farmakokinetik etkileşimler*: Bu etkileşimlerin, vücudun bir ilacı nasıl işlediğini nasıl emildiği, dağıtıldığı, metabolize edildiği ve atıldığı üzerinde etkileri vardır (Specialist Pharmacy Service, 2024:1).
    - *Farmakodinamik etkileşimler:* Bu etkileşimler, bir ilacın vücut üzerinde etki etme şeklini etkiler. Bir ilacın etkilerini artırabilir veya azaltabilirler (Specialist Pharmacy Service, 2024:1).
- İlaç etkileşim analizleri, çeşitli yollarla yapılabilir:
    - *In vitro çalışmalar:* Bu çalışmalar laboratuvar ortamında, hücreler veya dokular kullanılarak yapılır.
    - *Hayvan çalışmaları:* Bu çalışmalar fare veya sıçan gibi hayvanlar üzerinde yapılır.
    - *Klinik araştırmalar:* Bu çalışmalar gönüllü insanlar üzerinde yürütülmektedir.

3. Epidemiyolojik Araştırmalar:

Epidemiyoloji, belirli topluluklar içerisindeki sağlıkla ilgili olayların veya durumların dağılımının ve belirleyicilerinin araştırılması ve bu araştırma sonuçlarının sağlık sorunlarını kontrol amacıyla kullanılmasıdır (Hayran, 2016:32). Daha basit bir ifadeyle, hastalıkların nasıl yayıldığını, en çok kimin etkilendiğini ve bunların nasıl önleneceğini anlamakla ilgilidir. Bu alandaki çalışma tasarımları da aşağıdaki gibi tanımlanabilir:

- *Tanımlayıcı Çalışmalar:* Bu çalışmalar bir hastalığın oluşumunu kişi, yer ve zaman açısından tanımlar. Hastalık oluşumundaki kalıpları ve eğilimleri belirlemeye yardımcı olurlar.
- *Analitik Çalışmalar:* Bu çalışmalar hastalığın nedenlerini, neden-sonuç ilişkisini ortaya çıkarmak amacıyla yapılan gözlemsel

araştırmalardır (Hayran, 2016:33). İki ana analitik çalışma türü vardır:

- *Vaka-Kontrol Çalışmaları:* Bu çalışmalar, risk faktörlerini belirlemek için bir hastalığı olan bir grup insanı (vakalar) hastalığı olmayan bir grup insanla (kontroller) karşılaştırır.
- *Kohort Çalışmaları:* Bu çalışmalar, kimin hastalığa yakalandığını ve kimin yakalanmadığını görmek için bir grup insanı zaman içinde takip eder. Bu, risk faktörlerini belirlemeye ve hastalık riskini tahmin etmeye yardımcı olur.

Epidemiyolojik araştırma, hastalıkların dağılımını ve nedenlerini anlama, risk altındaki popülasyonları belirleme, önleme ve kontrol stratejileri geliştirme ve değerlendirme, halk sağlığı müdahalelerinin etkinliğini izleme ve halk sağlığı politikasını bilgilendirme açılarından önemlidir. Epidemiyolojik araştırma alanında kullanılan istatistiksel analizlere şu örnekler verilebilir:

- *Epidemiyolojik İstatistik:* Olasılık (odds) ve relatif risk oranları, hayatta kalma (Kaplan-Meier) analizleri
- *Zaman Serisi Analizleri:* Hastalık trendlerini izlemek
- *Mekansal İstatistik:* Coğrafi dağılımların incelenmesi
- *Risk Analizleri:* Risk oranı (RR), odds oranı (OR). Yeni bir ilacın etkinliği, RR ve OR kullanılarak değerlendirilmektedir. Örneğin, bir ilacın ölüm riskini azaltma oranı bu yöntemle hesaplanabilir (Holmberg ve Andersen, 2020:1098-1099).
- *Kohort ve Olgu-Kontrol Çalışmaları:* İnsidans ve risk faktörleri analizi.
- *Multivaryat Analiz:* Risk faktörlerinin birlikte incelenmesi.

4. Genetik ve Biyoinformatik Araştırmaları:

Genetik, organizmalardaki kalıtım ve çeşitliliğin incelenmesidir. Göz rengi gibi fiziksel özelliklerden kanser gibi karmaşık hastalıklara kadar özelliklerin bir nesilden diğerine nasıl aktarıldığını araştırır. DNA, genler, kromozomlar, genotip, fenotip ve aleller gibi kavramlar, genetic bilimi araştırmalarında kullanılan ana unsurlardır. Genetik, tıbbi testlerde kullanılarak, belirli hastalıklara yakalanma riski taşıyan kişileri belirleyerek erken teşhis ve önleyici tedbirlerin alınmasını sağlarken, DNA analizi yoluyla adli konuların aydınlatılmasında ve genetik mühendisliği çalışmalarıyla da tarımsal verim, zararlı organizmalara karşı direnç ve besin değeri artırılmış mahsul geliştirmede rol oynamaktadır.

Biyoinformatik biyolojik verileri analiz etmek ve yorumlamak için bilgisayar ve istatistik bilimlerini kullanan bir bilimsel alandır. Biyoinformatik, genetik verileri analiz ederek alzheimer ve diyabet gibi hastalıklarla ilişkili genleri belirleyebilir, potansiyel ilaç hedeflerini belirlemeye ve yeni ilaçlar tasarlamaya yardımcı olur.

Genetik ve biyoinformatik, biyolojik verileri analiz etmek ve yorumlamak için istatistiksel yöntemlere yoğun bir şekilde başvuran disiplinlerdir. Biyoinformatik analizlerinin temelinde, veri madenciliği, veri tabanı yönetimi, veri görselleştirme ve istatistiksel analiz gibi çok çeşitli bilgisayar bilimi teknikleri bulunur. İstatistik, biyonformatik çalışmalarının merkezinde yer alır ve doğru sonuçlar elde etmek için gereklidir (Academic Navigators, 2024:1). Özellikle büyük ölçekli genetik veri setlerini analiz ederken, istatistiksel yöntemler, verilerin anlamlı desenlerini ve ilişkilerini açığa çıkarır.

Bu alanlarda üretilen devasa veri setleri, genetik hastalıkların anlaşılması, yeni ilaçların geliştirilmesi ve evrimsel süreçlerin incelenmesi gibi birçok önemli konuda bilgi edinmemizi sağlar.

Genetik ve biyoinformatikte istatistik; DNA dizileri, protein yapıları gibi büyük veri kümelerini anlamlı bir şekilde analiz etmek, genler, hastalıklar ve çevresel faktörler arasındaki ilişkileri belirlemek, genetik verilerden yola çıkarak hastalık riskini tahmin etmek ve çeşitli biyolojik süreçleri modellemek ve anlamak amacıyla kullanılır. Bu alana özel istatistiksel yöntemler ise şunlardır:

- *Bağımsızlık testleri:* İki genetik marker arasındaki bağımsızlığı test etmek için kullanılır.
- *Kümeleme analizleri:* Benzer özelliklere sahip genleri veya bireyleri gruplandırmak için kullanılır.
- *Ağaç tabanlı yöntemler:* Biyolojik verilerin hiyerarşik yapısını modellemek için kullanılır.
- *Makine öğrenmesi:* Veri madenciliği ve tahminleme için kullanılan bir dizi algoritmayı içerir (örneğin, karar ağaçları, destek vektör makineleri, yapay sinir ağları).

5. *Psikolojik ve Davranışsal Sağlık Araştırmaları:*

Zihin, davranış ve bu faktörlerin genel sağlığımızı ve refahımızı nasıl etkilediğini inceleyen geniş bir alandır. Akıl sağlığı bozukluklarından madde bağımlılığına, stres yönetiminden sağlıklı davranışlara kadar çok çeşitli konuları ele alır. Araştırma temel olarak şu alanlarda yapılır:

- *Ruh Sağlığı:* Depresyon ve Anksiyete, Bipolar Bozukluk, Şizofreni ve Yeme Bozuklukları gibi hastalıkların nedenleri, belirtilerini ve tedavi yöntemlerini araştırır.
- *Madde Bağımlılığı:* Bağımlılığın ve alkol ve uyuşturucu kullanımının temellerini, sağlık üzerindeki etkilerini ve önleyici müdahalelerin geliştirilmesi üzerinde çalışır.
- *Stres ve Başa Çıkma:* Stres yönetimi ve dayanıklılık konularında iyileştirme çalışmalarında bulunur.
- *Sağlık Davranışları:* Fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme, uyku hijyeni gibi olguların bünye refahına katkılarını araştırır ve teşvik eder.

- *Bilişsel ve Davranışçı Terapiler*: Bilişsel Davranışçı Terapi çeşitli ruh sağlığı durumlarının tedavisinde kullanılırken, Kabul ve Kararlılık Terapisi psikolojik esneklik ve refahı sağlamaya çalışır.

Psikolojik ve Davranışsal Sağlık araştırmalarının istatistiksel alanında özellikle kullanılan yöntemler şunlardır:

Ölçeklerin tutarlılığını ve ölçtüğü şeyi ne kadar doğru ölçtüğünü değerlendirmek için kullanılan *güvenirlik ve geçerlilik* analizleridir. Burada başlıca *güvenirlik* analiz yöntemleri;

- Test-yeniden test güvenirliği,
- İç tutarlılık güvenirliği,
- Değerlendiriciler arası güvenilirlik,

başlıca *geçerlilik* analiz yöntemleri ise;

- Yüzeysel geçerlik,
- İçerik geçerliği,
- Kriter geçerliği,
- Yapı geçerliliğidir.

Birden fazla değişkenin altta yatan daha genel faktörlere indirgenmesi için kullanılan faktör analizidir (Qualtrics, 2024:1); iki tip faktör analizi vardır:

- *Açımlayıcı Faktör Analizi (AFA):* Altta yatan faktörler hakkında önceden bir teori veya hipotez olmadığında kullanılır. Araştırmacıların verilerin altında yatan yapıyı keşfetmelerine yardımcı olur (Columbia Mailman School of Public Health, 2024:1).
- *Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA):* Altta yatan faktörler hakkında belirli bir teori veya hipotez olduğunda kullanılır. Verilerin varsayımsal faktör yapısını destekleyip desteklemediğini test eder (Intellectus Consulting, 2024:1).

Karmaşık değişken ilişkilerinin modellenmesine yönelik kullanımın adı Yapısal Eşitlik Modelidir (Zewdie vd., 2024:788). Bu modelin ana bileşenleri; gizli değişkenler (ör.yaşam kalitesi, depresyon), gözlenen değişkenler (ör. yaşam kalitesini ölçme amaçlı bir anket), yapı modeli ve ölçüm modelidir. Yapısal eşitlik modeli, sağlık araştırmalarında aşağıda belirtile amaçlar için kullanılır:

- Teorik modellerin test edilmesi
- Ölçü aletlerinin geçerlik ve güvenirliğinin değerlendirilmesi
- Hastalıkların risk faktörlerinin belirlenmesi
- Tıbbi müdahalelerin etkinliğinin değerlendirilmesi

Büyük veri kümelerinden anlamlı bilgi çıkarma amaçlı *büyük veri analizi* yöntemleridir. Büyük veri analizi (1), hastalık tahmini ve önlenmesi, (2) kişiselleştirilmiş tıbbi hizmet, (3) ilaç keşfi ve geliştirilmesi, (4) klinik deney tasarımı ve analizi ve (5) halk sağlığı sürveyansı ve salgınlara karşı koyma amaçlarına yönelik kullanılmaktadır.

6. Sağlık Hizmetleri Araştırmaları:

Sağlık Hizmetleri Araştırması, insanların sağlık hizmetlerine nasıl eriştiğini, bakımın ne kadara mal olduğunu ve bu bakımın bir sonucu olarak hastalara ne olduğunu inceleyen, hastane yatış süreleri veya acil servis ziyaretleri gibi sağlık hizmeti kullanım verilerini analiz etmek için kullanan çok disiplinli bir alandır. Sosyal bilim, ekonomi, epidemiyoloji ve klinik araştırmanın bir bileşimidir. Sağlık hizmeti araştırmalarında temel olarak şu alanlara odaklanılır:

- Uygunluk, sigorta kapsamı ve coğrafi konum gibi sağlık bakımı hizmetlerine erişimdeki engellerin incelenmesi,
- Sağlık hizmetlerinin etkinlik, güvenlik ve verimliliğinin değerlendirilmesi.
- Tedavilerin, prosedürlerin ve hastanede kalışların maliyeti dahil olmak üzere, sağlık hizmetlerinin ekonomik etkisinin analizi,
- Sağlık müdahalelerinin ölüm oranı, morbidite ve yaşam kalitesi gibi hasta sonuçları üzerindeki etkisinin incelenmesi.
- Sağlık politikalarının sağlık hizmetlerinin sunumu ve sonuçları üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi.

Sağlık Hizmetleri Araştırmalarında özellikle kullanılan bazı yöntemler de şunlardır:

- *Hayatta kalma analizi:* Hastaların belirli bir süre boyunca hayatta kalma oranlarını analiz etmek için kullanılır.
- *Maliyet etkinlik analizi:* Farklı tedavi seçeneklerinin maliyet ve etkinliğini karşılaştırarak en iyi seçeneği belirlemek için kullanılır.
- *Meta-analiz:* Farklı çalışmalardaki sonuçları bir araya getirerek daha güçlü sonuçlar elde etmek için kullanılır. Örneğin, farklı kanser türleri için uygulanan tedavi yaklaşımlarının etkinliğini karşılaştırmak için meta-analiz kullanılır. Böylece, tedavi standartlarını optimize etmeye yardımcı olur (Egger vd., 2008; GW Himmelfarb Health Sciences Library, 2024:1).
- *Cost-Benefit Analizi:* Sağlık hizmetlerinin maliyet etkinliğini değerlendirme amaçlıdır.
- *Kategorik Veri Analizi:* Hasta memnuniyet anketlerinin analizini yapar.
- *Zaman Serisi ve Eğilim Analizleri:* Sağlık hizmetleri kullanımındaki değişiklikleri izler (Tableau, 2024:1).

7. *Rehabilitasyon ve Fizyoterapi Araştırmaları:*

Rehabilitasyon araştırması, engelli veya yaralı bireylerin yaşam kalitesini iyileştirmeye odaklanan dinamik bir alandır. Araştırmacılar, insanların işlevsel yeteneklerini ve bağımsızlıklarını yeniden kazanmalarına yardımcı olmak için sürekli olarak yeni teknikler, teknolojiler ve terapiler araştırmaktadır. Rehabilitasyonda temel araştırma alanları, şunlardır:

- *Nörorehabilitasyon:* Özellikle omurilik yaralanmaları veya nörolojik rahatsızlıklarına yönelik Beyin-Bilgisayar Arayüzleri, rehabilitasyon egzersizleri için sürükleyici ortamlar oluşturan Sanal Gerçeklik teknolojisi ve fizik tedaviye yardımcı olan Robotik cihazlar kullanılır.
- *Ortopedik Rehabilitasyon:* Kök hücre ve doku mühendisliğinin kullanımınını içeren Rejeneratif tıp ile hareket kabiliyeti kısıtlı bireyler için giyilebilir robotik cihazların kullanıldığı alandır.
- *Psikolojik Rehabilitasyon:* Kaygı, depresyon ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikolojik sorunları ele alan Bilişsel Davranışçı Terapi ile, bireylerin stres, ağrı ve duygusal sıkıntıyı yönetmesine yardımcı olan Farkındalık Tabanlı Müdahaleleri içerir.
- *Geriatrik Rehabilitasyon:* Yaşlı yetişkinlerde egzersiz programları ve ev değişiklikleri dahil olmak üzere düşme riskini azaltmaya yönelik araştırmaların yanında, hafızayı, dikkati ve problem çözme becerilerini geliştirmeyi amaçlayan Bilişsel Rehabilitasyonu içerir.

Fizyoterapi araştırması, fiziksel işlevi iyileştirmek, ağrıyı azaltmak ve genel yaşam kalitesini artırmak için çeşitli müdahalelerin ve tekniklerin etkinliğini araştıran dinamik bir alandır. Yaralanma ve hastalığın altında yatan mekanizmaları inceleyerek, araştırmacılar klinik ortamlarda uygulanabilen kanıta dayalı uygulamalar geliştirmeyi amaçlar. Fizyoterapi araştırmalarında temel olarak aşağıdaki alanlara odaklanılmaktadır:

- *Kas-iskelet Sistemi Bozuklukları:* Bel ağrısı, artrit, spor yaralanmaları gibi sorunların çözümüne odaklanır.
- *Nörolojik Bozukluklar:* Parkinson, inme, omurilik yaralanması gibi durumlar için terapiler geliştirir.
- *Kardiyovasküler ve Solunum Rahatsızlıkları:* Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) durumunda pulmoner rehabilitasyon egzersiz eğitiminin faydalarını araştırır.
- *Geriatrik Bakım:* Yaşlılarda düşme riskini azaltmak için etkili egzersiz programları geliştirirken, kırılganlığa karşı gücü, dengeyi ve fonksiyonel kapasiteyi iyileştirmek için müdahaleleri araştırır.

Rehabilitasyon ve Fizyoterapi Araştırmalarına özel kullanılan istatistik yöntemlerine aşağıdaki örnekler verilebilir:

- *ANOVA:* Farklı tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması (Fitzgerald vd., 2000:65),

- *Etki Büyüklüğü Analizi:* Tedavi etkinliğinin ölçülmesinde kullanılır. Ana yöntemleri, cook mesafesi (Prepnuggets, 2024:1), DFBETAS ve DFFITS (SAS Instıtute Inc, 2024:1)'dir.
- *Tekrarlayan Ölçümler Analizi:* Zaman içindeki iyileşme süreçlerinin incelenmesi.
- *Ölçek analizleri:* Fiziksel fonksiyon, ağrı, yaşam kalitesi gibi kavramları ölçen ölçeklerin güvenirlik ve geçerlilik analizleri.
- *Hayatta kalma analizi:* Belirli bir olayın (örneğin, tekrarlayan ağrı, hastalığın başlangıcı ya da iyileşme zamanı) gerçekleşme zamanını analiz etmek için kullanılır (Clark vd., 2003:232).

8. Beslenme ve Diyetetik Araştırmaları

Beslenme ve diyetetik alanındaki araştırmalar, acil sağlık sorunlarını ele almak için sürekli olarak gelişen dinamik bir alandır. Bu araştırma, diyet, sağlık ve hastalık arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamamıza yardımcı olur. Beslenme ve diyetetik disiplinlerinin başlıca araştırma alanları şunlardır:

- *Kronik Hastalık Önleme ve Yönetimi:* Çeşitli diyet modellerinin diyabet, kanser, obezite ve kardiyovasküler hastalıkların riskini azaltmadaki rollerini araştırır.
- *Yetersiz Beslenme ve Gıda Güvensizliği:* Yetersiz beslenme ve gıda güvensizliğine yol açan risk faktörlerini belirler ve etkili müdahaleler geliştirir.
- *Spor Beslenmesi:* Belirli diyetlerin ve takviyelerin atletik performans üzerindeki etkisini inceler, kas iyileşmesinde ve yaralanmaları önlemede beslenmenin rolünü araştırır.
- *Gıda Bilimi ve Teknolojisi:* Gıda güvenliğini sağlamaya yönelik yöntemler geliştirir, gıda işlemenin besin içeriği ve sağlık yararları üzerindeki etkilerini araştırır ve gıda etiketleme düzenlemelerinin etkinliğini değerlendirerek tüketiciye doğru ve yararlı bilgi sağlar.
- *Mikro Besin Eksiklikleri:* Popülasyonlarda mikro besin eksikliklerini belirler ve gıdaları temel mikro besinlerle takviye etmek için etkili stratejiler oluşturur.

Beslenme Araştırmalarında kullanılan özel istatistiksel yöntemler şunlardır:

- *Diyet değerlendirme yöntemleri:* 24 saatlik hatırlama, gıda frekans anketi gibi yöntemlerle elde edilen verilerin analizi (Dao vd., 2019:405).
- *Biyokimyasal analizler:* Kan, idrar gibi biyolojik örneklerdeki besin öğelerinin ve metabolik parametrelerin analizi.
- *Epidemiyolojik yöntemler:* Beslenme alışkanlıkları ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanılan yöntemler (örneğin, kohort çalışmaları, vaka-kontrol çalışmaları).

9. *Sağlıkta Yapay Zekâ ve Büyük Veri Araştırmaları*

Yapay zekâ (AI) ve büyük veri, sağlık hizmetlerinde hasta sonuçlarını iyileştirmek, süreçleri kolaylaştırmak ve tıbbi araştırmaları hızlandırmak için muazzam bir potansiyel sunar. Sağlık ve tıpta yapay zekâ kullanımının amacı hastalığı önleme, tanı süreçlerini azaltma, tedavide uygulanacak süreçleri geliştirme, tıbbi alandaki büyük verileri kolaylıkla analiz edilebilme, ilaçların hastalıklara karşı etkisini arttırma, bireye özel sağlık hizmeti sunma, hastanın uzak takip ve kontrol edilebilmesini sağlamaktır (Gültekin ve Tekedere, 2021). Bu alandaki bazı temel araştırma alanları ve bunların etkileri şöyle sıralanabilir:

- *Hastalık Tanısı ve Tahmini:* Tıbbi görüntüleri yüksek doğrulukla analiz ederek hastalıkların erken teşhisine yardımcı olabilen yapay zekâ destekli algoritmalar ve büyük veri kümelerini analiz ederek insanların belirli hastalıklara yakalanma olasılığını ve buna karşı proaktif müdahaleler ve kişisel tedavi planları geliştiren Tahmini Modelleme çalışmaları,
- *İlaç Keşfi ve Geliştirme:* Yapay zekâ, potansiyel ilaç adaylarını belirlemek için geniş molekül kütüphanelerini hızla tarayıp ilaç keşif sürecini önemli ölçüde hızlandırabilir
- *Kişiselleştirilmiş Tıp:* Yapay zekâ, hastalıklara yönelik genetik yatkınlıkları belirlemek ve tedavileri buna göre uyarlamak için genetik verileri analiz edebilir. Giyilebilir cihazlardan gelen verilerin yapay zekâ destekli analizi, hasta sağlığı hakkında gerçek zamanlı içgörüler sağlayarak erken müdahale ve uzaktan izleme olanağı sağlayabilir.
- *Sağlık Hizmetleri Yönetimi ve Operasyonları:* Yapay zekâ, randevu planlama ve talepleri işleme gibi rutin idari görevleri otomatikleştirebilir ve sağlık çalışanlarının hasta bakımına odaklanmasını sağlarken, envanter yönetiminde tedarik zinciri kesintilerini tahmin ederek temel tıbbi malzemelerin bulunabilirliğini sağlayabilir.
- *Klinik Karar Destek Sistemleri:* Yapay zekâ destekli sistemler, klinisyenlere kanıta dayalı öneriler sunarak karar vermeyi iyileştirebilir ve tıbbi hataları azaltabilir.

Sağlıkta yapay zekâ uygulamalarında makine öğrenmesi, derin öğrenme ve doğal dil işleme ve büyük veri kavramları ön plana çıkmaktadır.

Makine öğrenmesi, verilerden otomatik olarak öğrenen ve bu öğrenimleri yeni durumlara uygulayabilen algoritmalardan oluşur. Sağlık alanında makine öğrenimi; özellikle hastalık tahmini, genetik analizler ve tıbbi görüntü işleme gibi alanlarda yoğun şekilde kullanılmaktadır.

Makine Öğrenimi Algoritmaları: Sınıflandırma (ör. hastalık teşhisi ve tedavi sonuçlarının tahmininde veriyi sınıflara ayırma) (Geeks for Geeks, 2024:1), kümeleme, regresyon (hastalık riski gibi süreklilik arz eden

sonuçların tahmini) modellerinin yanısıra, denetimli öğrenme, denetimsiz öğrenme ve derin öğrenme mekanizmalarını çalıştırır.

Denetimli Öğrenme (Supervised Learning): Bilinen etiketli veri setleri kullanılarak oluşturulur. Örneğin, hasta geçmişine göre kanser teşhisini tahmin etmek için uygulanabilir. Burada Tıbbi görüntülerde anormallik tespiti için sıkça kullanılan Destek Vektör Makineleri (SVM) ve Hasta risk faktörlerini analiz etmek için kullanılan Random Forest öne çıkan yöntemlerdir (Chen vd., 2017:8873).

Denetimsiz Öğrenme (Unsupervised Learning): Etiketlenmemiş veriler üzerinde çalışır ve örüntüleri keşfetmek için kullanılır. Hasta segmentasyonu ve genetik varyasyonların analizinde uygulanır (Sharma ve Mittal, 2018:1095).

Derin Öğrenme (Deep Learning): Yapay sinir ağlarının çok katmanlı mimarileri ile büyük veri kümelerindeki karmaşık örüntüleri öğrenmeye yönelik bir yaklaşımdır (Kufel vd., 2023:2582). Özellikle büyük veri setlerinde etkili olan derin sinir ağı modellerini içerir. Tıbbi görüntü analizi ve doğal dil işleme uygulamaları için yaygındır (Chen vd., 2017:8873). Son yapılan araştırmalar, derin öğrenme modellerinin makine öğrenme modellerine kıyasla daha yüksek başarı elde ettiğini göstermektedir (Göker, 2023).

Doğal Dil İşleme (NLP): Tıbbi raporlar gibi yapılandırılmamış metin verilerinden anlamlı bilgiler çıkarmada (ör.Elektronik sağlık kayıtlarının analizinde) kullanılır (Authenticx, 2024:1).

Büyük Veri Teknolojileri: Büyük veri, hacmi, çeşitliliği ve yüksek hızıyla geleneksel yöntemlerle işlenmesi zor olan veri setlerini ifade eder. Sağlık alanında büyük veri, hastane kayıtlarından genetik veriler ve sosyal medya içeriklerine kadar geniş bir yelpazeyi kapsar.

Veri İşleme ve Depolama: Apache Hadoop ve Spark gibi platformlar, sağlık verilerinin hızlı bir şekilde işlenmesine olanak tanır (Bohr ve Memarzadeh, 2020:12).

Analitik Modeller: Büyük veri analitiği, hasta popülasyonlarını anlamak ve sağlık politikalarını optimize etmek için kullanılır. Örneğin, COVID-19 salgını sırasında hasta akışlarını tahmin etmek için büyük veri analizleri uygulanmıştır (Istepanian ve Al-Anzi, 2018:5).

Veri Güvenliği: Sağlık verilerinin hassasiyeti nedeniyle, güvenli veri depolama ve erişim büyük önem taşır. Blockchain tabanlı sistemler, bu konuda yenilikçi çözümler sunmaktadır (Khan vd., 2021:1021).

Bu yöntemler, geniş çaplı veri setlerinden anlamlı bilgiler çıkararak tedavi süreçlerini iyileştirme, sağlık hizmetlerini kişiselleştirme ve epidemiyolojik araştırmaları daha etkin hale getirme fırsatı sunmaktadır. Sağlık alanında bu teknolojiler, klinik karar destek sistemlerinden hastalık tahmin modellerine kadar pek çok uygulama alanında kullanılmaktadır (Beam ve Kohane, 2018:1317, Chen vd., 2017:8873).

SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Tarihi geçmişi boyunca insan sağlığına teşhis ve tedavi hizmetleriyle olumlu katkıda bulunan tıp ve bu alandaki profesyonellerin rol ve sorumlulukları, zaman içinde teknolojik gelişmeler, sosyokültürel ve sosyoekonomik ilerlemeler, nüfus artışı, gen yapısı gibi yeni keşif alanları ve yakın zamanda tüm dünyayı etkileyen pandemi süreçleri gibi pek çok faktörden etkilenerek ve yeni tecrübeler edinerek evrilmiştir. Gelinen noktada insan hayatına ve sağlıklı yaşam kalitesine verilen değerin artışı ile sağlık hizmeti kriterleri de değişmiş, kanıta dayalı çalışmalar sağlık bilimi araştırmalarının standardı haline gelmiştir. Hızla artan nüfus, hızla artan hasta ve hastalık vakalarını da getirmekte, bunlar da tahlil edilmesi özel hesaplamalar gerektiren büyük miktarda ve heterojen veri içermektedir.

Bu inceleme ve tahlillerin yapılmasında istatistik bilimi, sağlık alanında araştırmacıların en önemli kılavuzlarındandır. Bilgisayar teknolojisinin gelişimi ile büyük veri setlerini içeren istatistiksel çalışmalar, kısa süreler içinde çözümlenip yol gösterici sonuçlar vermektedir.

Biyoistatistik disiplini, güçlü deneyler tasarlamak ve dikkatli veri toplama, analiz ve yorumlamayı sağlamak için gerekli araç ve yöntemleri sağladığı için tıbbi araştırmalarda çok önemlidir. Hassasiyet, güvenilirlik ve geçerlilik sağlayarak tıbbi araştırmaların bel kemiği olarak hizmet eder. Biyoistatistik, toplum sağlığındaki eğilimleri belirlemeye, hipotezleri test etmeye, değişkenler arasında ilişkiler kurmaya, yanlılığı en aza indirmeye ve sonuçların genelleştirilebilmesini sağlamaya yardımcı olur. Bu, araştırma bulgularının dış geçerliliği ve pratik uygulaması için gereklidir (Gore, 2024: 53).

Sürekli gelişen, dinamik bir alan olan Biyoistatistiğin geleceğini şekillendiren bazı önemli trendleri şöyle sıralayabiliriz:

Biyoistatistikçiler, yapay zekâ ve makine öğrenimi tekniklerini çalışmalarına giderek daha fazla dahil etmekte, bu kapsamda, tahmine dayalı modelleme, örüntü tanıma ve veri madenciliğine yönelik makine öğrenimi algoritmalarını kullanmaktadırlar. Yapay zekâ, geleneksel yöntemlerden daha verimli ve doğru olan yeni istatistiksel yöntemler geliştirmek için de kullanılmaktadır.

Biyoistatistik, elektronik sağlık kayıtları, genomik ve giyilebilir cihazlar tarafından oluşturulan veriler gibi büyük ve karmaşık veri kümelerinin analizinde giderek daha fazla yer almakta olup, dağıtılmış bilgi işlem ve bulut bilişim gibi büyük verileri analiz etmenin zorluklarını ele almak için yeni araçlar ve teknikler geliştirilmektedir (i-Pharm, 2024:1).

Biyoistatistik, tedavileri genetik ve diğer özelliklerine göre bireysel hastalara göre uyarlamayı amaçlayan hassas tıp yaklaşımlarının geliştirilmesinde ve değerlendirilmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Biyoistatistikçiler, hastalık hakkında daha kapsamlı bir anlayış kazanmak

için genomik, proteomik ve metabolomik gibi birden çok kaynaktan gelen verileri entegre etmek için yöntemler geliştirmektedirler (MDPI, 2024:1).

Giderek daha fazla veri toplanıp analiz edildikçe, hasta verilerinin gizliliğinin ve güvenliğinin sağlanması önem kazanmaktadır. Biyoistatistikçiler, veri koruma önlemlerinin geliştirilmesinde ve uygulanmasında kilit bir rol oynamaktadır (Biopharma Services Inc., 2024:1).

Genel olarak, biyoistatistiğin geleceği açık ve hareketlidir. Alan gelişmeye devam ettikçe, biyoistatistikçiler sağlık hizmetlerini ilerletmede ve insan sağlığını iyileştirmede giderek daha önemli bir rol oynayacaktır.

REFERANSLAR

Academic Navigators, Biyoinformatik Analiz ve İstatistikler: Genetik ve Biyoinformatik Araştırmaların Temel Taşı, https://academicnavigators.com/biyoinformatik-analiz-ve-istatistikleri-genetik-ve-biyoinformatik-arastirmalarin-temel-tasi/ , adresinden 24 Kasım 2024 tarihinde alınmıştır.

Armitage, P. (2001). Theory and practice in medical statistics. Statistics in Medicine, 20(3), 355–369.

Authenticx: Extracting Information From Unstructured Text Using Algorithms, https://authenticx.com/page/extracting-information-from-unstructured-text-using algorithms/#:~:text=However%2C%20with%20the%20help%20of,now%20extract%20valuable%20insights%20from, adresinden 24 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Beam, A. L., & Kohane, I. S. (2018). Big data and machine learning in health care. JAMA, 319(13), 1317–1318.

Biopharma Services Inc., How important is Biostatistics?, https://www.biopharmaservices.com/blog/how-important-is-biostatistics/#:~:text=Through%20sophisticated%20data%20monitoring%20committees,and%20the%20validity%20of%20the, adresinden 22 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Bohr, A., & Memarzadeh, K. (2020). Current healthcare, big data, and machine learning. Elsevier.

Chen, M., Hao, Y., & Hwang, K. (2017). Disease prediction by machine learning over big data from healthcare communities. IEEE Access, 5, 8869–8879.

Clark, T. G., et al. (2003). Survival analysis part I: Basic concepts and first analyses. British Journal of Cancer, 89(2), 232–238.

Columbia Mailman School of Public Health, Exploratory Factor Analysis, https://www.publichealth.columbia.edu/research/population-health-methods/exploratory-factor-analysis#:~:text=In%20exploratory%20factor%20analysis%20(EFA,and%20the%20goal%20is%20to, adresinden 28 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Dao, M. C., et al. (2019). Dietary assessment toolkits: An overview. Public Health Nutrition, 22(3), 404–418.

Egger, M., Smith, G. D., & Altman, D. (2008). Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context (2nd ed.). BMJ Publishing Group.

Geeks for Geeks, Getting Started With Classification, https://www.geeksforgeeks.org/getting-started-with-classification/ adresinden 21 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Gore, A. (2024). The evolving role of biostatistics in medical research. Journal of Health Science Research, 9, 53–54.

Göker, H. (2023). Welch Spectral Analysis and Deep Learning Approach for Diagnosing Alzheimer's Disease from Resting-State EEG Recordings. Traitement du Signal, 40(1).

Graphpad, Kaplan-Meier (nonparametric) survival analysis. https://www.graphpad.com/guides/prism/latest/statistics/stat_kaplan-meier_survival_analysis.htm, adresinden 28 Aralık.2024 tarihinde alınmıştır.

Gültekin, B., & Tekedere, H. (2022). Sağlık alanında yapay zeka kullanımı. In H. Çakır & U. Çelebi (Eds.), Yapay Zeka Kuramdan Uygulamaya (pp. 547-572). Nobel Akademik Yayıncılık.

GW Himmelfarb Health Sciences Library, Study Design 101: Meta-Analysis, https://guides.himmelfarb.gwu.edu/studydesign101/metaanalysis#:~:text=To%20develop%20a%20more%20correct,harms%2C%20safety%20data%2C%20and%20benefits, adresinden 22 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Hayran, O., & Özbek, H. (2017). Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve İstatistik Yöntemler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

Hayran, O. E. (2016). Halk sağlığı ve epidemiyolojik araştırmalar. SD (Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü) Dergisi, 37(1), 32–35.

Holmberg, M. J., & Andersen, L. W. (2020). Estimating risk ratios and risk differences: Alternatives to odds ratios. JAMA, 324(11), 1098–1099.

Istepanian, R. S. H., & Al-Anzi, T. (2018). m-Health 2.0: New perspectives on mobile health, machine learning, and big data analytics. Methods, 151, 2–7.

Intellectus Consulting. Intellectus Consulting, Confirmatory Factor Analysis (CFA): A Detailed Overview, https://www.statisticssolutions.com/free-resources/directory-of-statistical-analyses/confirmatory-factor analysis/#:~:text=Purpose%20and%20Procedure%20of%20CFA,on%20theory%20or%20prior%20research , adresinden 28 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

i-Pharm: Top 5 Trends Shaping Biostatistics Jobs in 2023 https://www.i-pharmconsulting.com/blog/top-5-trends-shaping-biostatistics-jobs-in 2023/#:~:text=As%20AI%20and%20the%20life,large%20sets%20of%20medical%20data , adresinden 22 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Khan, F., Jan, S. R. U., & Verma, S. (2021). A comprehensive survey on machine learning-based big data analytics for IoT-enabled smart healthcare systems. Mobile Networks and Applications, 26(3), 1019–1034.

Kufel, J., et al. (2023). What is machine learning, artificial neural networks and deep learning? Examples of practical applications in medicine. Diagnostics, 13(15), 2582.

Magnello, E. (2006). Victorian vital and mathematical statistics. BSHM Bulletin, 21(1), 45–52.

MDPI; Biostatistics and Bioinformatics in Metabolomics Research: From Study Design and Analytics to Clinical Insights and Public Health Implications, https://www.mdpi.com/journal/metabolites/special_issues/8DD90EJZ52, adresinden 22 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Porter, T. M. (2020). The rise of statistical thinking, 1820–1900. Princeton University Press.

Prepnuggets. Prepnuggets, Cook’s analysis, https://prepnuggets.com/glossary/cooksdistance/#:~:text=The%20Cook’s%20distance%20is%20useful,if%20the%20observation%20is%20deleted, adresinden 28 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Qualtrics. Qualtrics: Factor analysis and how it simplifies research findings, https://www.qualtrics.com/experience-management/research/factoranalysis/#:~:text=Factor%20analysis%20isn't%20a,latent%20factors%20driving%20observable%20variables. , adresinden 22 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Rosner, B. (2010). Fundamentals of biostatistics (7th ed.). Duxbury Press.

SAS Institute Inc., Influence Diagnostics, https://www.sfu.ca/sasdoc/sashtml/stat/chap55/sect38.htm#:~:text=The%20DFFITS%20statistic%20is%20a,deleting%20the%20ith%20observation, adresinden 28 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Schiøtz, A. (2015). Medical statistics and epidemiology: The early history. Norsk Epidemiologi, 25(1–2), 31–35.

Sharma, M., & Mittal, M. (2018). Big data and machine learning-based secure healthcare framework. Procedia Computer Science, 132, 1090–1097.

Specialist Pharmacy Service, Understanding Drug Interactions, https://www.sps.nhs.uk/articles/understanding-drug-interactions/#:~:text=may%20be%20necessary.,Pharmacokinetic%20interactions,or%20excretion%20of%20another%20drug, adresinden 04 Ocak 2025 tarihinde alınmıştır.

Tableau, Time Series Analysis: Definition, Types, Techniques, and When It's Used, https://www.tableau.com/analytics/what-is-time-series-analysis#:~:text=What%20is%20time%20series%20analysis,over%20an%20interval%20of%20time adresinden 22 Aralık 2024 tarihinde alınmıştır.

Zhang, X., Siebert, U., & Kadziola, Z. (2020). Real-world health care data analysis: Causal methods and implementation using SAS. Springer.

Zewdie, A., et al. (2024). Structural equation modeling analysis of health belief model-based determinants of COVID-19 preventive behavior of academic staff: A cross-sectional study. BMC Infectious Diseases, 24(1), 788.