

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ VE YENİLİKÇİ UYGULAMALAR 1. CİLT



EDİTÖRLER
DOÇ. DR. H. ŞEYMA AKÇA
DR. ÖĞR. ÜYESİ RAMAZAN ÜNAL



9786258513448

DOI:10.5281/zenodo.18106831

Sağlık Bilimleri Alanında Araştırma Yöntemleri ve Yenilikçi Uygulamalar

1. Cilt

Editörler

Doç. Dr. H. Şeyma Akça

Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Ünal

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Doç. Dr. H. Şeyma Akça & Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Ünal

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Aralık, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-8513-44-8

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	13
<i>Titanyum, Zirkonyum ve Polietereketon İmplantlar</i>	
Zülfiye Doğan	
BÖLÜM 2	33
<i>KBRN Yönetimi</i>	
Uğur Şakar	
BÖLÜM 3	43
<i>Afetlerde Triağ</i>	
Müge Yenigün	
BÖLÜM 4	53
<i>Havadan Tıbbi Nakil</i>	
Yunus Yatmaz	
BÖLÜM 5	69
<i>Kabakulak (MUMPS) Enfeksiyonu: Güncel Epidemiyoloji, Klinik Özellikler, Tanı, Tedavi ve Korunma Stratejileri</i>	
Serkan Tursun & Ayşegül Alpcan	
BÖLÜM 6	77
<i>Boğmaca (Bordetella pertussis) Enfeksiyonu: Epidemiyoloji, Patogenez, Klinik Seyir, Tanı ve Korunma Yaklaşımları</i>	
Ayşegül Alpcan & Serkan Tursun	
BÖLÜM 7	85
<i>Periodontal Rejeneratif Tedavide Emdogain Kullanımı: Biyolojik Temeller ve Klinik Kanıtlar</i>	
Gülbeddin Yalınız & Gurbet Alev Öztaş Şahiner	
BÖLÜM 8	97
<i>Ortopedide Lokal Kortikosteroid Enjeksiyon Tedavileri</i>	
Murat Mert	
BÖLÜM 9	115
<i>Palyatif Bakımda Yaşam Modeli Doğrultusunda NANDA, NIC ve NOC Sınıflandırma Sistemi'ne Göre Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu</i>	
Meltem Kaya	

BÖLÜM 10.....	129
Diabetes Mellitus'un Nöral Dokular Üzerindeki Morfolojik Etkileri Derya Çınar & Hatice Kübra Koç Topcuoğlu	
BÖLÜM 11.....	139
Hipertimezi: Unutamayan Beyin Hatice Kübra Koç Topcuoğlu & Derya Çınar	
BÖLÜM 12.....	145
Dentin Hassasiyeti: Etiyoloji, Tanı, Güncel Tedavi Yaklaşımları Ezgi Türkoğlu Tarı	
BÖLÜM 13.....	167
Diş Beyazlatma Tedavileri Ezgi Türkoğlu Tarı	
BÖLÜM 14.....	183
Endodontide Biyoseramikler Oğuzhan Ünal	
BÖLÜM 15.....	199
Endodontik Biyoseramiklerin Antibakteriyel ve Antibiyofilm Etkinliği Oğuzhan Ünal & Olcay Özdemir	
BÖLÜM 16.....	209
Kanser Hastalarında Ağrı Yönetiminde Kullanılan Bütünleşik Yöntemler Özlem Özer & Meryem Fırat	
BÖLÜM 17.....	219
Elektronik Sigara Kullanımının Periodontal ve Sistemik Sağlık Üzerine Etkileri Esra Nur Coşkun & Aysan Lektemür Alpan	
BÖLÜM 18.....	237
Dijital Çağda Tam Protez Üretimi: Frezeleme ve 3B Baskı Sistemlerinin Güncel Klinik Bulgular Işığında Değerlendirilmesi Helin Su Akyol-Kurtça & Bilge Gökçen-Röhlig	

BÖLÜM 18	255
NAD⁺ Metabolizması: Hücresel Enerji ve Onarımın Yaşlanmadaki Anahtar Regülatörü	
Duygu Eryavuz Onmaz	
BÖLÜM 18	277
TCA Metabolitleri: Mitokondriden Hücresel Mikro-Niše Uzanan Yeni Bir Parakrin Sinyal Ağı	
Duygu Eryavuz Onmaz	
BÖLÜM 19	295
Pediyatrik Anestezi	
Mehmet Kenan Erol	
BÖLÜM 20	317
Akut İskemik İnmede Güncel Tedaviler	
Ayfer Ertekin	
BÖLÜM 21	337
Osteoporotik Kalça Kırıkları	
Cihan Adanaş & Sezai Özkan	
BÖLÜM 22	345
Sakrum Kırıklarının Tedavisi	
Sezai Özkan & Cihan Adanaş	
BÖLÜM 23	351
Kronotipin Sağlık ve Yeme Davranışları Üzerine Etkisi	
Seda Nur Köktürk	
BÖLÜM 24	361
Prematüre Bebeklerde Çocukluk Çağı Obezitesi Riski	
Selen Akçin	
BÖLÜM 25	371
Otofaji ve Nörodejeneratif Hastalıklar: Beynin Kendi Kendini Kurtarma Mekanizması	
İlknur Karakaya & Songül Demir	
BÖLÜM 26	391
Paneth Hücreleri ve İmmün Sistem İlişkisi	
Hanife İlayda Keklik & Mehmet Faruk Aydın	

BÖLÜM 27	429
Güvenli İntramüsküler Enjeksiyonda Aspirasyon Uygulamasına İlişkin Güncel Yaklaşımlar	
Ebru Tanrıkulu Baka & Yıldız Denat	
BÖLÜM 28	443
Hamilelikte Periodontal Sağlık: Fizyolojik Değişiklikler, Hastalıklar ve Güncel Tedavi Yaklaşımları	
Rauf Karımlı & Gülbeddin Yalınız & Osama Alhoid	
BÖLÜM 29	471
Magnezyumun Farmakolojik Etkileri ve Takviyelerinin Kullanımı	
Osman Kukula	
BÖLÜM 30	479
Androjenler ve Preparatları	
Osman Kukula	
BÖLÜM 31	489
Diş Hekimliğinde Güncel Renk Ölçüm Yöntemleri	
Ahmet Yasin İren	
BÖLÜM 32	499
Çürük Teşhis Yöntemleri ve Modern Teknolojilerin Diş Hekimliğinde Uygulanması	
Ahmet Yasin İren	
BÖLÜM 33	509
DNA Hasarı Onarım Mekanizmaları	
Seyda Secgin & Mehmet Kara	
BÖLÜM 34	519
Kadınlarda Üriner İnkontinans: Güncel Tedaviler ve Hemşirelik Yaklaşımları	
Aysun Badem & Hatice İspir	
BÖLÜM 35	535
Peri-implant Hastalıklar ve Metabolik Sendrom İlişkisi	
Furkan Özgür & Meltem Zihni Korkmaz	

BÖLÜM 36	541
Kanatlılarda Sternum'un Anatomik Yapısı	
Zekeriya Özüdoğru & Mehmet Can	
BÖLÜM 37	553
Kanatlılarda Ossa Membri Thoracici'nin Anatomisi	
Zekeriya Özüdoğru	
BÖLÜM 38	567
İlaç Güvenliği Raporlama Sistemlerinde Güncel Yaklaşımlar	
Ebru Tanrikulu Baka & Yıldız Denat	
BÖLÜM 39	587
Dental Seramiklerde Renk ve Renk Stabilitesi: Materyal Yapısı, Yüzey Özellikleri ve Klinik Açısından Değerlendirme	
Aslı Gökçe & Çağlar Bilmenoğlu	
BÖLÜM 40	599
Total Dişsiz Hastada İmplant Destekli Hibrit Protezler	
Sibel Çelik Tofan & Çağlar Bilmenoğlu	
BÖLÜM 41	613
Süt Dişi Kök Kanal Tedavisinde İrrigasyon Ajanları	
Şevval Çakıcı & Safa Kurnaz	
BÖLÜM 42	621
Doğal Ürünlerde Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesinde Güncel Yaklaşımlar	
Katip Korkmaz	
BÖLÜM 43	635
Akut Pankreatitte Yeni Tedavi Yaklaşımları ve Biyobelirteçler	
Katip Korkmaz	
BÖLÜM 44	645
Kanser Hastalarında Santral Kateter ve Port İlişkili Venöz Tromboz: Klinik, Mekanizmalar ve Yönetim	
Mehmet Kabalcı & Selim Yalçın	

BÖLÜM 45	657
Kemoterapi Alan Hastalarda Derin Ven Trombozu (DVT)	
Mehmet Kabalcı & Selim Yalçın	
BÖLÜM 46	667
Akut Tonsillit	
Mehmet Beler	
BÖLÜM 47	681
İnsomnia	
Mehmet Beler	
BÖLÜM 48	701
Köpeklerde Tiroid Bezi ve Fonksiyonları	
Berra Aydın & İhsan Kısadere	
BÖLÜM 49	729
Pet Hayvanlarında Üriner Sistem ve Fonksiyonel Özellikleri	
Elif Bilge Kemer & İhsan Kısadere	
BÖLÜM 50	757
Sosyal Jetlag Kavramı ve Sirkadyen Ritim	
Hatun Erkuran	
BÖLÜM 51	767
Arı Zehrinin Biyomedikal Potansiyeli: Moleküler Yapıdan Antimikrobiyal, Antifungal, Antiviral Teraplere	
Emine Sönmez	
BÖLÜM 52	801
Üfürümü Olan Çocuğa Yaklaşım	
Melih Timuçin Doğan	
BÖLÜM 53	809
Çocukluk Çağında İnfektif Endokardit: Tanı ve Tedavi	
Melih Timuçin Doğan	
BÖLÜM 54	817
Acil Tıpta Geriatrik Ağrı: Fiziopatolojiden Tedavi Algoritmalarına Kapsamlı Bir Yaklaşım	
İsa Gökhan Yalçın & Ahmet Yunus Hatip & Nesrin Gökben Beceren	

BÖLÜM 55	837
Telomer Biyolojisi, Telomeraz Aktivitesinin Moleküler Mekanizmaları ve Beslenme ile İlişkisi	
Elif Betül Borazan & Muradiye Karasu Ayata	
BÖLÜM 56	859
İklim Değişikliğinin Vektör Keneler Üzerindeki Etkisi	
Ayşe Karakuş & Vural Denizhan	
BÖLÜM 57	875
Arteria İliaca İnterna Anatomisi ve Patolojik Durumları	
Yusuf Seçgin & Halil Şaban Erkartal & Şeyma Toy	
BÖLÜM 58	885
Sürme Bozuklukları	
Tuğçe Tekbıyık & Ebru Hazar Bodrumlu & Melek Belevcikli	
BÖLÜM 59	897
Periodontal Tedavide Sistemik Antibiyotikler ve Akılcı Kullanım İlkeleri	
Bülent Ulaştan	
BÖLÜM 60	907
Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus İzolatlarında mecA Geni ve Antibiyotik Direncindeki Rolü	
Ömer Akgül	
BÖLÜM 61	919
Glikasyon, Beslenme Biyokimyası ve Termal İşlem Süreçlerinin Bağışıklık Modülasyonundaki Rolü	
Feryal Akay	
BÖLÜM 62	935
İklim Değişikliğinin Sağlık Üzerindeki Çok Boyutlu Etkileri: Solunum, Kardiyovasküler ve Endokrin Sistem Odaklı Bir İnceleme	
Mehmet Hayrullah Öztürk	
BÖLÜM 63	947
Fibromiyalji Yönetiminde Ağrı Nörobilim Eğitimi	
Ayşe Şimşek & Mustafa Kavak	

BÖLÜM 64	959
Karpal Tünel Sendromu Olan Bireylerde El Fonksiyonları ile Okupasyonel Yeterlilik ve Aktivite Önem İlişkisinin Değerlendirilmesi	
Yasin Çelik & Sevda Asqarova	
BÖLÜM 65	975
Tele-Ebelik Ve Hibrit Sağlık Modelleri: Ebeliğin Dijital Çağda Dönüşümü	
Sebahat Hüseyinoğlu & Kübra Nur Kılıç & Begüm Can	
BÖLÜM 66	993
Pediyatrik Travmada Ağrı Yönetimi	
Gülsüm İn & Ahmet Yunus Hatip	
BÖLÜM 67	1009
Geriyatrik Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Yaklaşım	
Gülsüm İn & İsa Gökhan Yalçın	
BÖLÜM 68	
Süt Dişi Kök Kanal Preparasyonunda Güncel Yaklaşımlar	
Safa Kurnaz & Şevval Çakıcı	
BÖLÜM 69	1035
Doğum Ağrısının Yönetiminde Nonfarmakolojik Yöntemler: Gevşeme Yöntemleri ve Bitkisel Tedaviler	
Serap Kırıcı	
BÖLÜM 70	1041
Menopoz Döneminde Yaşanan Cinsel Sorunlar	
Serap Kırıcı	
BÖLÜM 71	1047
Rehberli Endodonti Tasarımları ve Geleceği	
Hüseyin Şimşek & Nagihan Kara Şimşek	
BÖLÜM 72	1061
Ameliyathanede Gürültü Kirliliği ve Etkileri	
Özge Uçar	
BÖLÜM 73	1071
Açılıkarnitin Bozukluğunun Klinik, Biyokimyasal ve Genetik Önemi	
Özlem Öz & Müjgan Ercan Karadağ	

BÖLÜM 74	1077
Dental Anksiyete	
Nur Küçükyıldız Dindar	
BÖLÜM 74	1099
İnme Sonrası Refleks Sempatik Distrofide Ayna Tedavisi	
Ömer Faruk Özçelep	
BÖLÜM 75	1105
Hemşirelik Esasları Eğitiminde Yenilikçi Öğretim Yöntemleri ve Araştırma Tasarımları	
Tülay Çetkin	
BÖLÜM 76	1117
Genitoüriner Sendrom	
Selda Songur Dağlı	
BÖLÜM 77	1127
Erken Osmanlı Tıbbında Travmatik Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları: Tabîb İbn-i Şerîf Üzerinden bir Değerlendirme	
Yaşar Mahsut Dinçel & Oktay Adanır	
BÖLÜM 78	1133
Otoimmünite ve Otoimmün Hastalıklar	
Habibe Altınışik Eşmekaya & Hasan Hüseyin Hadimli	
BÖLÜM 79	1161
Çevresel Endokrin Bozucular ve Erkek Üreme Sağlığı: Testiküler Fonksiyonlar ve Fertilite Üzerine Etkiler	
Duygu Mutluay	
BÖLÜM 80	1175
Germanyumun Gıdalarda ve Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı: Bilimsel ve Mevzuatsal Değerlendirme	
Handan Mert	
BÖLÜM 81	1183
Çocuk Diş Hekimliğinde Kullanılan Biyoaktif Materyaller	
Ceylan Çağıl Ertuğrul	

BÖLÜM 82 1199

Doğumsal Özellikler, Erken Çocukluk Çağı Hastalıkları ve Antibiyotik Kullanımı ile Molar İnsizör Hipomineralizasyonu İlişkisi

Ceylan Çağıl Ertuğrul

BÖLÜM 83 1211

Vulva Sağlığının Korunması ve Kendi Kendine Vulva Muayenesi

Gülşen Ak Sözer

BÖLÜM 84 1227

Kanser ve Obezitede Besin Desteklerinin Kullanımı: Klinik Yaklaşımlar ve Kanıta Dayalı Uygulamalar

Gökhan Dege

BÖLÜM 85 1245

Kanser Hastalarında İmmünonutrisyon Uygulamaları: Bağışıklık Yanıtı, Klinik Sonuçlar ve Güncel Kanıtlar

Gökhan Dege

BÖLÜM 1

Titanyum, Zirkonyum ve Polietereterketon İmplantlar

Zülfiye Doğan¹

¹ Uzm. Dt., Dicle Üniversitesi Periodontoloji AD, Diyarbakır, Türkiye
Orcid: 0009-0004-3124-2632

Giriş

Diş implantları, eksik dişleri olan hastalara pratik ve dayanıklı çözümler sunarak modern diş hekimliğinde devrim yaratmıştır. Mevcut çeşitli malzemeler arasında titanyum, zirkonyum ve polietilen eterketon (PEEK), benzersiz özellikleri ve çok yönlülükleri nedeniyle öne çıkan seçenekler olarak ortaya çıkmıştır (Cheng et al., 2025). Titanyum, biyouyumluluğu ve mekanik özellikleri nedeniyle uzun zamandır dental implantlar için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak metalik tat, potansiyel aşırı duyarlılık ve ön bölgede estetik sınırlamalar gibi endişeler nedeniyle alternatiflere ihtiyaç duyulmuştur. Seramik bir malzeme olan zirkonyum, biyouyumluluğu, estetik üstünlüğü ve düşük bakteri afinitesi nedeniyle dental implantolojide umut verici bir alternatif olarak dikkat çekmiştir (Zhong, 2024). Diş benzeri renkleri, estetiğin ön planda olduğu durumlarda özellikle tercih sebebi olmalarını sağlar. Dahası, zirkonyum, titanyuma kıyasla yüksek kırılma direnci ve aşınma özellikleri gösterir (Aramouni et al., 2008). Yüksek performanslı bir polimer olan PEEK, diş implantlarında umut vadeden bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır. Olağanüstü kimyasal stabilitesi, radyolüsenliği özelliği ve hafif, özelleştirilebilir tasarım potansiyeli onu farklı kılmaktadır. PEEK, azaltılmış stres kalkını ve hastaya özgü ihtiyaçları karşılamak için geliştirilmiş uyarlabilirlik gibi geleneksel metalik implantlara göre benzersiz avantajlar sağlar. Bu üç malzemenin seçimi, farklı güçlerini ve diş implantolojisinin çeşitli işlevsel, estetik ve klinik taleplerini karşılama yeteneklerini yansıtmaktadır (Cheng et al., 2025). İmplantlarının uzun vadeli başarısı, öncelikle kemik ile implant yüzeyi arasındaki doğrudan yapısal ve işlevsel bağlantı olan osseointegrasyondan etkilenir (Albrektsson et al., 1994). Osseointegrasyon, implant tasarımı, cerrahi protokol, hastaya bağlı değişkenler ve en önemlisi implantın yüzey özellikleri dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır (Jemat et al., 2015). İmplantın tasarımı ve malzemesi, yalnızca mekanik stabilite ve çiğneme dayanıklılığını sağlamakla kalmayıp aynı zamanda komplikasyonları da en aza indirerek büyük önem taşır. Uzman bir cerrahi teknik vazgeçilmezdir; çevre dokulara minimum travma ile hassas yerleştirme, iyileşmeyi hızlandırabilir ve komplikasyon olasılığını azaltabilir (Cheng et al., 2025). Ayrıca, hastanın ağız hijyeni uygulamaları ve diyabet gibi sistemik rahatsızlıkların yönetimi de dahil olmak üzere genel sağlığı, iyileşmeyi ve komplikasyon riskini etkileyebilir (Al Amri et al., 2016). Dental implantolojideki kritik faktörler arasında, implant malzemelerinin biyofonksiyonel özellikleri başarıyı belirlemede önemli bir rol oynar.

1. Titanyum, Zirkonyum ve PEEK'in Özellikleri

1.1. Fizikokimyasal özellikler

Titanyum implantlarında, biyolojik dokularla olağanüstü uyumluluğu, üstün korozyon direnci ve başarılı cerrahi kemik füzyonu ve diş implantlarının uzun ömürlülüğüyle sonuçlanan olağanüstü mekanik yetenekleri nedeniyle tercih edilen malzeme olarak öne çıkmaktadır (Depprich et al., 2008; Rohr et al., 2022). Ayrıca, yaklaşık 110 GPa'lık Young modülüyle bu malzeme, diş yapılarını etkili bir şekilde desteklemek için gerekli sertliği sağlayarak hastalara implantlarına güven verir. Ancak, diğer metallerle birlikte kullanıldığında, komplikasyonlara yol açabilecek galvanik reaksiyonlara neden olabilir. Estetik açıdan titanyum, özellikle görünür alanlarda görsel olarak daha az çekici olabilen metalik rengiyle sınırlıdır (Cheng et al., 2025). Bu dezavantajlara rağmen, kanıtlanmış klinik başarısı ve çeşitli diş uygulamalarındaki yüksek başarı oranları sayesinde titanyum, diş implantları için altın standart olmaya devam etmektedir (Wu et al., 2023). Zirkonyumun bir implant malzemesi olarak olası keşfi, metal aşırı duyarlılığı ve hem işlevsel hem de bakteriyolojik hususlar hakkındaki endişeler nedeniyle ortaya çıkmıştır (Akagawa et al., 1998; Sennerby et al., 2005). Zirkon implantlar yüksek kırılma tokluğu, eğilme dayanımı ve yorulma direnci nedeniyle diş implantları için dayanıklı bir malzeme olarak öne çıkmaktadır (Aldhuwayhi, 2025). Ancak stres altında kırılabilir ve bu da yüksek yüklere maruz kaldığında kırılmaya daha yatkın hale getirir. 6,0 g/cm³ yoğunluğuyla zirkonyum seramiği, titanyumdan daha ağırdır. Young modülü yaklaşık 210 GPa olup, titanyumun 110 GPa değerinden önemli ölçüde daha yüksektir ve bu da daha fazla sertlik sağlar. Ayrıca, zirkonyum biyouyumludur ve çözünmeye karşı dirençlidir (Cheng et al., 2025). PEEK, yüksek sıcaklık stabilitesine (300 °C'yi aşan) ve yüksek mekanik ve kimyasal dirence sahip (Rahmitasari et al., 2017). PEEK, titanyum ve zirkonyadan çok daha düşük bir Young modülüne (yaklaşık 3,5 GPa) sahiptir. (Cheng et al., 2025). PEEK metal alerjisi olanlara iyi bir alternatiftir, radyolusenttir ve manyetik rezonans görüntülemeye daha az artefakta sebep olur (W. Lee et al., 2012). PEEK dişlerin rengine yakın üretilebilir ve bu da onu estetiğe öncelik veren hastalar için çekici bir seçenek haline getirir (Blanch-Martínez et al., 2021). Ancak, implantları çevreleyen yumuşak dokulardaki çok çekirdekli dev hücrelerin sayısının daha yüksek olmasıyla gösterildiği gibi, PEEK titanyumdan daha belirgin bir yabancı cisim tepkisine neden olabilir (Caballé-Serrano et al., 2019).

1.2. İn Vitro Karşılaştırma

Titanyum yüzeyler, biyofilm oluşumuna daha etkili bir şekilde direnç gösterdiği gösterilen zirkonyadan daha fazla bakteri yapışması ve biyofilm birikimini destekler (Roehling et al., 2017). Buna karşılık, PEEK, suşa ve yüzey

özelliklerine bağlı olarak değişken bakteri kolonizasyonu sergiler. Başlangıçta daha düşük biyofilm biyokütlesi barındırmasına rağmen, *S. aureus*, *S. mutans* ve *E. coli* gibi bazı bakteri türleri, titanyumdan ziyade PEEK yüzeylerine daha kolay yapışma eğilimindedir (Sarfraz et al., 2022). İn vitro hücresel yanıtla ilgili olarak, titanyum substratlar genellikle osteoblast farklılaşmasını artırır ve PEEK ile karşılaştırıldığında daha yüksek kemik morfogenetik protein üretimiyle sonuçlanır (Sarfraz et al., 2022). Zirkonya ve PEEK üzerindeki fibroblast ve keratinosit aktivitesi benzerdir, ancak titanyum sürekli olarak en yüksek metabolik aktiviteyi destekler (Gargallo-Albiol et al., 2023). Bu malzemelere verilen inflamatuvar yanıt da değişkendir. Titanyum, MCP-1, IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin daha yüksek seviyelerini tetikleme eğilimindeyken, zirkonyum daha hafif bir bağışıklık tepkisi uyandırır. Bununla birlikte, zirkonyum yüzeyler daha fazla nötrofil hücre dışı tuzak salınımını teşvik eder ve bu da implant yüzeyindeki bağışıklık etkileşimlerini etkileyebilir (Olander et al., 2024).

1.3. İn Vivo Karşılaştırma

Titanyum, zirkonyum ve PEEK in vivo çalışmalarda farklı biyolojik tepkiler göstererek yumuşak doku adaptasyonu, biyofilm oluşumu, osseointegrasyon ve bağışıklık tepkileri gibi faktörleri farklı şekillerde etkilemektedir (Cheng et al., 2025). Üç malzeme de klinik ortamlarda, bakteri birikiminde veya erken inflamasyonda önemli bir fark olmaksızın benzer peri-implant yumuşak doku tepkileri göstermektedir (Enkling et al., 2022). Pilloni ve arkadaşları, zirkonyum abutmentların çevreleyen mukozada titanyumdan daha az inflamatuvar hücreye neden olduğunu ve bunun insan histolojisine dayalı olarak potansiyel olarak daha olumlu bir yumuşak doku reaksiyonuna işaret ettiğini belirtmişlerdir (Pilloni et al., 2024). PEEK klinik çalışmalarda artmış yumuşak doku inflamasyonu göstermez (Enkling et al., 2022), ancak uzun vadeli stabiliteyi etkileyebilecek kemik entegrasyonu ile ilgili artmış bağışıklık aktivasyonu göstermiştir (Hassan & Ayappali Kalluvalappil, 2024; Trindade et al., 2019). Wiessner ve arkadaşları, bu malzemeler arasında biyofilm birikiminde farklılıklar bulmuşlardır; zirkonyum en az mikrobiyal yapışmayı gösterirken, bunu titanyum takip etmiş ve PEEK en fazla biyofilm biriktirmiştir (Wiessner et al., 2023).

Osseointegrasyona ilişkin olarak titanyum ve zirkonyum benzer seviyeler sergileyerek benzer kemik-implant teması sağlamaktadır (Gehrke et al., 2019; J.-C. Kim & Yeo, 2021; Kohal et al., 2009). Ancak Kohal ve arkadaşları, $R_a = 0,13$ μm yüzey pürüzlülüğüne sahip zirkonyumun, özellikle implantasyondan 14 ve 28 gün sonra $R_a = 0,05$ μm olan titanyumdan biraz daha yüksek BIC'ye ulaştığını bulmuşlardır (Kohal et al., 2009). Mekanik testler, titanyumun zirkonyumdan daha büyük çıkarma torku değerleri sergilediğini göstermektedir ve bu da

titanyumun daha önemli sekonder stabilite sağladığını göstermektedir (Gehrke et al., 2019). Ancak, bu farklı sonuçlar yüzey işlemlerindeki ve kullanılan in vivo modellerdeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Buna karşılık, PEEK implantları titanyumdan önemli ölçüde daha düşük BIC ve kemik apozisyonu göstermektedir (Torstrick et al., 2020). PEEK implantları, doğrudan kemik temasını destekleyen titanyum ve zirkonyumun aksine, genellikle uygun kemik entegrasyonundan yoksundur (Trindade et al., 2019). Zirkonyum daha düşük bir inflamatuvar yanıtı tetiklemesine rağmen, yine de kemik iyileşmesini kolaylaştırır (Pilloni et al., 2024). Tersine, PEEK implantları, osseointegrasyonu olumsuz etkileyen ve doğrudan kemik teması yerine yağ dokusu oluşumunu destekleyen artmış bağışıklık aktivasyonu sergiler (Trindade et al., 2019). PEEK implantları titanyumdan daha yüksek RANKL ekspresyonu gösterir ve bu da kemik rezorpsiyonuna daha fazla eğilim olduğunu gösterirken, titanyum daha yüksek RUNX-2 ekspresyonu gösterir ve bu da üstün osteojenik potansiyelini yansıtır (Hassan & Ayappali Kalluvalappil, 2024) .

2. Yüzey Modifikasyon Teknikleri

Yüzey pürüzlülüğü, başarılı osseointegrasyon elde etmede kritik bir faktördür (Aldhuwayhi, 2025). Kumlama ve lazerle aşındırma gibi yüzey modifikasyonlarının, kemik hücresi aktivitesini destekleyerek ve implant ile kemik dokusu arasındaki mekanik kenetlenmeyi iyileştirerek implantların biyolojik tepkisini artırdığını göstermiştir (Jin et al., 2024). Ayrıca, antibakteriyel kaplamaların eklenmesi biyofilm oluşumunu azaltmaya yardımcı olarak peri-implantitis riskini azaltır. Bu iyileştirmeler bir araya geldiğinde, implant stabilitesini artırır, komplikasyonları en aza indirir ve nihayetinde dental implantların genel başarı oranını artırır (Kligman et al., 2021).

2.1. Kumlama ve Asit-etching

Kumlama ve asitle aşındırma, başlangıçta osseointegrasyon için yüzey alanını artırmak amacıyla titanyum implantlarda kullanılmış ve ortaya çıkan yüzeye SLA (kumlanmış, büyük taneli, asitle aşındırılmış) titanyum yüzey adı verilmiştir. Benzer işlemler zirkonyum implantlar durumunda da kullanılabilir (Kligman et al., 2021; Kubasiewicz-Ross et al., 2018). Aifang Han ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, zirkonyumun aşındırılmasının, kum püskürtme işlemine tabi tutulup tutulmadığına bakılmaksızın istenen pürüzlülüğe sahip olduğunu göstermiştir. Asit aşındırmanın ayrıca ıslanabilirliği artırdığı gösterilmiştir. Dahası, SLA titanyum yüzeyinin aksine, zirkonyumun asit aşındırılması, yüzey kum püskürtme işlemine tabi tutulmuş olsun ya da olmasın, *S. sanguis* ve *P. gingivalis* biyofilm olgunlaşmasını büyük ölçüde engellemiştir (Han et al., 2017; Kligman et al., 2021). Titanyum ve zirkonyumun aksine, PEEK implantlar polimerik yapıları nedeniyle genellikle geleneksel asit aşındırma işlemlerine tabi

tutulmazlar. Bunun yerine, kumlama, PEEK implantların yüzeyini değiştirmek için kullanılan yaygın bir yöntemdir; bu, yüzey pürüzlülüğünü artırır ve hücre bağlanmasını, yaşayabilirliğini ve kök hücrelerin osteogenik farklılaşmasını geliştirerek biyolojik performansı iyileştirir (El Shafei et al., 2023). AL_2O_3 parçacıklarıyla kumlama sürtünme katsayısını artırarak implant stabilitesini artırabilir; ancak, aynı zamanda artan bakteriyel yapışmaya da yol açabilir (Faadhila et al., 2024). Fosforilasyon gibi kimyasal modifikasyonlarla birleştirildiğinde, kum püskürtme hücre tepkilerini ve BIC'yi iyileştirerek osseointegrasyonu daha da artırabilir (Fukuda et al., 2018). Öte yandan, asit aşındırma, PEEK'in yüzey özelliklerini iyileştirmek için kullanılan bir başka tekniktir. Örneğin, Feng ve arkadaşları, asitle aşındırılmış, iç çapraz bağlı yapılara sahip mikro gözenekli PEEK yüzeylerinin yumuşak doku entegrasyonunu destekleyebileceğini ve lifli kapsül oluşumunu önlemeye yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir (Feng et al., 2019).

2.2. Lazer

Lazer teknolojisi, dental implant malzemelerinin yüzey özelliklerini değiştirmek ve iyileştirmek için araştırılmıştır. Titanyum implantlar için, Nd:YAG, CO₂ ve Er,Cr:YSGG gibi lazerlerin biyouyumluluğ artırdığı, osseointegrasyonu geliştirdiği ve yüzey pürüzlülüğünü arttırarak hücresel bağlanma ve çoğalmayı desteklediği gösterilmiştir (Abdulla et al., 2023; Deppe et al., 2001). Femtosaniye lazerler, titanyum yüzeylerde karmaşık nanoyapılar oluşturma kabiliyetleriyle dikkat çekmektedir ve bu da biyomedikal uygulamalara fayda sağlayabilir. Zirkonyum implantlar, kırılganlıkları nedeniyle lazerlerle tedavi edilmesi daha zordur. Lazerle modifiye edilmiş zirkonyum implantlar güçlü osseointegrasyon sergiler ve mikro oluklu zirkonyum, hayvan modellerinde titanyuma benzer performans göstermiştir (Calvo-Guirado et al., 2015). PEEK implantlar için, CO₂ lazer tedavileri yüzey pürüzlülüğünü ve ıslanabilirliği etkili bir şekilde iyileştirerek biyolojik performansı artırmıştır (Tukmachi, 2022). İlginç bir şekilde, ultraviyole (UV) lazer ışınının PEEK'in yüzey özelliklerini iyileştirerek daha iyi hücre yapışması ve çoğalmasını desteklediği gösterilmiştir (Riveiro et al., 2012). UV lazer ışınımı, daha sonra ele alınacak lazer tabanlı olmayan UV tedavi yöntemlerinden farklı olarak lazerle üretilen UV ışığını içerir. Dahası, lazer tedavisinin plazma tedavisiyle birleştirilmesi osteoblast yapışmasını artırmış ve daha iyi osseointegrasyon sağlamıştır (Zheng et al., 2015).

2.3. Plazma Uygulamaları

Çok sayıda çalışma, plazma işleminin titanyum yüzeyler üzerindeki etkilerini, özellikle de çevreleyen dokuların biyolojik tepkilerini araştırmıştır. Ujino ve ark. in vitro, atmosferik basınçlı plazma işleminin hücre yapışmasını artırdığını

göstermiştir (Ujino et al., 2019). Albümin, proinflamatuvar ve bakteri ilişkili proteinlerin adsorpsiyonunu engellediğinden, öncelikli adsorpsiyonu uygun osseointegrasyonu desteklemede önemli bir rol oynar (Roach et al., 2005). Plazma ile aktive edilen yüzeyler ayrıca daha yoğun osteoblast ve fibroblast bağlanması, yükselmiş alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi ve osteoblastik farklılaşma için gerekli transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunun arttığını göstermiştir (Masaki et al., 2005; Ujino et al., 2019). İn vitro ve in vivo bulgular, plazma tedavisinin, gelişmiş protein adsorpsiyonu, osteogenik hücre aktivitesi ve osseointegrasyonu destekleyen azalmış oksidatif stres ile yarattığı olumlu bir ortamın göstergesidir (Y.-K. Kim et al., 2025). PEEK implantlar söz konusu olduğunda, plazma tedavisi hidrofilitate ve pürüzlülük gibi yüzey özelliklerini etkili bir şekilde iyileştirir. Azot plazma tedavileri osteogenik aktiviteyi artırırken, hidrojen-oksijen plazma tedavileri bağlanma gücünü ve genel biyoyumumluluğu artırır (C. Liu et al., 2021). Dahası, plazma tedavisi PEEK'in antibakteriyel özelliklerini iyileştirerek onu diş ve ortopedik implantlar için mükemmel bir seçim haline getirir (Gan et al., 2016).

2.4. Ultraviole Uygulamaları

UV tedavisi, dental implantların yüzey özelliklerini ve biyoaktivitesini önemli ölçüde artırır. Titanyum için UV fotofonksiyonelleştirme hidrokarbonları uzaklaştırarak osteoblastların bağlanmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını iyileştiren süperhidrofilik yüzeyler oluşturur (Park et al., 2024). Çalışmalar, hayvan modellerinde neredeyse %100 BIC teması ve kemik entegrasyon gücünün arttığını göstermektedir (Sugita et al., 2020). Ek olarak, UV ile işlenmiş titanyum, bakteriyel yapışmayı ve biyofilm oluşumunu azaltmaya yardımcı olan antimikrobiyal özellikler sergiler (Yang et al., 2021). Zirkonya durumunda, UV tedavisi karbon içeriğini azaltarak ve oksijen seviyelerini artırarak hidrofilitateyi artırır, osteoblast bağlanmasını ve mineralizasyonunu teşvik eder (Att et al., 2009). Dahası, UV tedavisi fibroblast bağlanmasını artırarak daha iyi yumuşak doku entegrasyonunu destekler (Suzumura et al., 2023). PEEK'in yüzey işlemiyle ilgili olarak, UV ile indüklenen greft polimerizasyonu hidrofilitatesini, aşınma direncini ve osteoblast farklılaşmasını iyileştirir (Zhao et al., 2017). Titanyum ve zirkonyum osseointegrasyon ve yumuşak doku entegrasyonunda en önemli gelişmeleri gösterirken, PEEK hidrofilitate orta düzeyde bir artış göstermektedir ve bu da optimal klinik performans için daha fazla yüzey modifikasyonunun gerekli olabileceğini düşündürmektedir (Al Qahtani et al., 2015).

3.Yüzey Kaplamaları

Mekanik ve enerji yöntemlerine ek olarak, implantların biyoinert yüzeylerindeki kaplamaların osseointegrasyonlarını etkili bir şekilde iyileştirdiği, enfeksiyon riskini azalttığı ve korozyon ve aşınma direncini artırdığı

bulunmuştur. Titanyum, zirkonyum ve PEEK kaplama malzemeleri için geliştirilen yüzey modifikasyon teknolojileri, ilgili zorlukları özel olarak hedefleyerek, uzun vadeli stabilitelerini, performanslarını ve klinik başarılarını artırabilir (Cheng et al., 2025).

3.1. Osseokonduktif Kaplamalar

Kalsiyum fosfat türü olan biyoaktif hidroksiapatit (HA), kemik onarımı ve rejenerasyonu için yaygın olarak kullanılır. Biyoaktif HA seramikleri, implant substratlarının mükemmel mekanik özellikleriyle birleştirildiğinde, etkili osteokonduktif implantlar oluşturabilirler. Örneğin, titanyum implantlar üzerindeki HA kaplamalar, osteoblast yapışması, farklılaşması ve ardından kemik oluşumu için ideal bir yüzey sağlayan kemiğin doğal mineral yapısını taklit eder. Bu biyolojik etkileşimler, özellikle kemik sorunları olan hastalarda başarılı klinik sonuçlar için çok önemlidir (L. Liu et al., 2020). İmplantların biyolojik tepkilerini artırmak için çeşitli kaplama yöntemleri araştırılmıştır. Örneğin, elektrokimyasal biriktirme teknikleri, yüksek kristallığe ve uygun kimyasal özelliklere sahip HA kaplamaları üreterek implant entegrasyonunu iyileştirmiştir (Łukaszewska-Kuska et al., 2018). HA'nın kumlanmış ve asitle aşındırılmış zirkonyum yüzeylerle entegre edilmesinin, özellikle kemik sorunları olan hastalarda kemik iyileşmesini desteklediği ve implantların uzun vadeli başarısını artırabileceği bulunmuştur (Toscano et al., 2024). Bir diğer yenilikçi yaklaşım, grafen oksit ve kitosanın HA kaplamalarına dahil edilmesini içerir; bu hem in vitro hem de in vivo modellerde bağlanma mukavemetini, hücre-malzeme etkileşimlerini ve genel osseointegrasyonu iyileştirir (Suo et al., 2019). Çalışmalar, karışık zirkonyum-kalsiyum fosfat kaplamalarının osteoblast büyümesini destekleyebileceğini, ancak daha yüksek bir HA içeriğinin mekanik stabiliteyi azaltabileceğini göstermiştir (Pardun et al., 2015). Florlu HA kaplamaların, kaplanmamış zirkonyum implantlara kıyasla osseointegrasyonu önemli ölçüde artırdığı da kanıtlanmıştır (M. Li et al., 2022).

PEEK substrat olarak kullanıldığında, nano yapılı HA kaplamalar BIC'yi iyileştirebilir ve hayvan modellerinde daha iyi osseointegrasyonu destekleyebilir (Barkarmo et al., 2013). Soğuk sprey biriktirme gibi alternatif teknikler, hücre canlılığını ve kalsiyum birikimini artıran düzgün ve iyi yapılmış HA katmanları oluşturur (J. H. Lee et al., 2013). Ayrıca, ısıl işleme birleştirildiğinde, iyon demeti destekli biriktirme implant fiksasyonunu iyileştirmiş ve kemik mineral yoğunluğunu artırmıştır (Durham et al., 2016). Lazerle çalışan HA penetrasyon sentezi gibi daha yeni gelişmeler, delaminasyon gibi yaygın sorunları ele alarak kemik ve implant arasında uzun vadeli entegrasyonu artıran kararlı, boşluksuz bir arayüze yol açmıştır (Um et al., 2024).

3.2. Antibakteriyel Kaplamalar

Peri-implantitisin önlenmesi, dental implantların uzun vadeli stabilitesinin korunması için esastır, çünkü bakteriyel kolonizasyon ve biyofilm oluşumu implant başarısızlığına önemli katkıda bulunur (Chen et al., 2016; Huang et al., 2019). Bu sorunu ele almak için, yalnızca antimikrobiyal özellikler sağlamakla kalmayıp aynı zamanda osseointegrasyon, anjiyogenez ve anti-inflamatuar etkileri de artıran çok işlevli kaplamalar geliştirilmiştir. Gümüş (Ag) kaplamalar, güçlü bakterisidal etkileri nedeniyle çeşitli antibakteriyel stratejiler arasında titanyum, zirkonyum ve PEEK implantlara yaygın olarak uygulanmıştır. Antibakteriyel kaplamalı titanyum implantlar, antimikrobiyal ve osteogenik performansı artırmak için çeşitli biyoaktif malzemeler içerir (Cheng et al., 2025). ZnO, SiO₂ ve Ag₂O-doped HA kaplamalar, bakteri büyümesini azaltırken kemik mineralizasyonunu, osteogenezisi ve anjiyogenezisi önemli ölçüde desteklemiştir (Vu et al., 2019). Ti implantlar üzerindeki polihidroksialkanoat bazlı bir kaplama, kontrollü antibiyotik salınımı sağlayarak, biyoyumluluğu korurken bakteriyel yapışmayı etkili bir şekilde engelledi (Rodríguez-Contreras et al., 2017). Nanoyapılı CeO₂ kaplamalar ayrıca güçlü antibakteriyel özellikler ve anti-inflamatuar etkiler sergileyerek, sitokin ekspresyonunu ve oksidatif stresi azalttı (X. Li et al., 2019).

Benzer şekilde, zirkonyum implant yüzeyleri, biyoyumluluğu korurken antibakteriyel özellikler sağlamak için Ag-iyon implantasyonu, kalsiyum fosfat kaplamalar ve galyum katkılmasıyla modifiye edilmiştir. Ag katkılı kalsiyum fosfat kaplama, osteoblast benzeri hücre uyumluluğunu korurken *S. aureus*'u etkili bir şekilde ortadan kaldırır (Goldschmidt et al., 2021). Yang ve arkadaşları, zirkonyum abutmentler üzerine Ag-iyon implantasyonunun uzun vadeli stabiliteyi sağlamak için güçlü antibakteriyel etkinlik gösterdiğini belirtmişlerdir (Yang et al., 2023). Antibiyotik yüklü poli(laktik-ko-glikolik) asit (PLGA) kaplamalı zirkonyum nanotüp kaplamalar, apatit oluşumunu desteklerken sürekli antibakteriyel etkiler sağlayabilir (Noothongkaew et al., 2021).

PEEK ile ilgili olarak, polidopamin (PDA) kaplamasıyla PEEK yüzeylerine immobilize edilen KR-12 antimikrobiyal peptitler, bakteri direncini önemli ölçüde artırmış ve üstün kemik entegrasyonunu kolaylaştırmıştır (Meng et al., 2020). HA kaplı PEEK'e dahil edilen iyonik Ag gibi PEEK üzerindeki Ag bazlı kaplamalar, biyofilm oluşumunu ve enfeksiyon oranlarını azaltmada olağanüstü bir etkinlik göstermiştir (Ishihama et al., 2021). Deksametazon ile birleştirilen bir Zn-Mg-MOF74 kaplamasının anjiyogenezi, osteogenezi ve bakteriyostazı önemli ölçüde desteklediği gösterilmiştir (Xiao et al., 2021). Bu bulgu, antibakteriyel özellikleri rejeneratif yeteneklerle birleştiren güçlü bir sinerjik etkiyi vurgulamaktadır. Bir diğer umut verici gelişme ise mekano-bakterisidal

nanosütunlar içeren ve çinko iyonları salan nanoyapılı bir PEEK yüzeyinin geliştirilmesidir (Ao et al., 2024). Bu tasarım, bakteriyel yapışmayı etkili bir şekilde azaltır ve iltihabı en aza indirmek için bağışıklık tepkilerini ustaca düzenler.

4. Dental İmplant Malzemeleri Olarak Titanyum, Zirkonyum ve PEEK: Avantajlar, Kısıtlılıklar ve Gelecek Perspektifleri

Titanyum, zirkonyum ve polietilen-eter-keton (PEEK), dental implantolojide yaygın olarak kullanılan biyomalzemeler olup, her biri kendine özgü avantaj ve sınırlamalara sahiptir. Bu özellikler, implantın biyouyumluluğunu, mekanik dayanımını ve uzun dönem klinik başarısını doğrudan etkilemektedir. Titanyum, yüksek biyouyumluluğu ve mekanik direnci nedeniyle altın standart olarak kabul edilse de peri-implantite yatkınlık ve metal iyon salınımı gibi dezavantajları mevcuttur. Bu durum, metal aşırı duyarlılığı bulunan bireylerde tedavi sürecini karmaşıklıştırabilmektedir. Zirkonyum, estetik avantajları ve düşük iyon salınımı sayesinde alternatif bir seçenek olarak öne çıksa da kırılma yapısı ve sınırlı kırılma direnci uzun dönem dayanıklılığını olumsuz etkileyebilir. PEEK ise, mekanik özellikleri ve radyolüsen avantajına rağmen, yeterli osseointegrasyon sağlayabilmesi için yüzey modifikasyonlarına gereksinim duyar. İmplant performansını iyileştirmek amacıyla, osseointegrasyonu destekleyen ve antibakteriyel etkinlik sağlayan ileri yüzey modifikasyon tekniklerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, yaşlanma, osteoporoz ve diyabet gibi sistemik faktörlerin kemik iyileşmesi ve implant entegrasyonu üzerindeki olumsuz etkileri de dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, uygun malzeme seçimi ile yenilikçi yüzey işlemlerinin bir arada değerlendirilmesi, uzun dönem klinik başarının sürdürülebilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Gelecekte dental implantolojinin yönü, titanyum, zirkonyum ve PEEK'in üstün niteliklerini birleştirirken mevcut sınırlılıklarını minimize eden, uzun ömürlü ve yüksek işlevsellik sunan hibrit materyallerin geliştirilmesine odaklanmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abdulla, M. A., Hasan, R. H., & Al-Hyani, O. H. (2023). Impact of Er,Cr:YSGG Laser, Sandblast, and Acid Etching Surface Modification on Surface Topography of Biodental Titanium Implants. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 14, e38. <https://doi.org/10.34172/jlms.2023.38>
- Akagawa, Y., Hosokawa, R., Sato, Y., & Kamayama, K. (1998). Comparison between freestanding and tooth-connected partially stabilized zirconia implants after two years' function in monkeys: A clinical and histologic study. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 80(5), 551–558. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(98\)70031-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(98)70031-9)
- Al Amri, M. D., Kellesarian, S. V., Al-Kheraif, A. A., Malmstrom, H., Javed, F., & Romanos, G. E. (2016). Effect of oral hygiene maintenance on HbA1c levels and peri-implant parameters around immediately-loaded dental implants placed in type-2 diabetic patients: 2 years follow-up. *Clinical Oral Implants Research*, 27(11), 1439–1443. <https://doi.org/10.1111/clr.12758>
- Al Qahtani, M. S. A., Wu, Y., Spintzyk, S., Krieg, P., Killinger, A., Schweizer, E., Stephan, I., Scheideler, L., Geis-Gerstorfer, J., & Rupp, F. (2015). UV-A and UV-C light induced hydrophilization of dental implants. *Dental Materials*, 31(8), e157–e167. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2015.04.011>
- Albrektsson, T. O., Johansson, C. B., & Sennerby, L. (1994). Biological aspects of implant dentistry: osseointegration. *Periodontology* 2000, 4(1), 58–73. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1994.tb00006.x>
- Aldhuwayhi, S. (2025). Zirconia in Dental Implantology: A Review of the Literature with Recent Updates. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/bioengineering12050543>
- Ao, J., Zhang, X., You, Y., Chen, Y., Liu, Z., Gao, J., Qin, C., Hao, L., Zhao, J., & Jiang, R. (2024). Bioinspired Hybrid Nanostructured PEEK Implant with Enhanced Antibacterial and Anti-inflammatory Synergy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 16(30), 38989–39004. <https://doi.org/10.1021/acsami.4c06322>
- Aramouni, P., Zebouni, E., Tashkandi, E., Dib, S., Salameh, Z., & Almas, K. (2008). Fracture resistance and failure location of zirconium and metallic implant abutments. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 9(7), 41–48.
- Att, W., Takeuchi, M., Suzuki, T., Kubo, K., Anpo, M., & Ogawa, T. (2009). Enhanced osteoblast function on ultraviolet light-treated zirconia. *Biomaterials*, 30(7), 1273–1280. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.11.024>
- Barkarmo, S., Wennerberg, A., Hoffman, M., Kjellin, P., Breding, K., Handa, P., & Stenport, V. (2013). Nano-hydroxyapatite-coated PEEK implants: A pilot

- study in rabbit bone. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 101A(2), 465–471. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34358>
- Blanch-Martínez, N., Arias-Herrera, S., & Martínez-González, A. (2021). Behavior of polyether-ether-ketone (PEEK) in prostheses on dental implants. A review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, e520–e526. <https://doi.org/10.4317/jced.58102>
- Caballé-Serrano, J., Chappuis, V., Monje, A., Buser, D., & Bosshardt, D. D. (2019). Soft tissue response to dental implant closure caps made of either polyetheretherketone (PEEK) or titanium. *Clinical Oral Implants Research*, 30(8), 808–816. <https://doi.org/10.1111/clr.13487>
- Calvo-Guirado, J. L., Aguilar-Salvatierra, A., Delgado-Ruiz, R. A., Negri, B., Fernández, M. P. R., Maté Sánchez de Val, J. E., Gómez-Moreno, G., & Romanos, G. E. (2015). Histological and Histomorphometric Evaluation of Zirconia Dental Implants Modified by Femtosecond Laser versus Titanium Implants: An Experimental Study in Fox Hound Dogs. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 17(3), 525–532. <https://doi.org/10.1111/cid.12162>
- Chen, C.-J., Chen, C.-C., & Ding, S.-J. (2016). Effectiveness of Hypochlorous Acid to Reduce the Biofilms on Titanium Alloy Surfaces in Vitro. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7), 1161. <https://doi.org/10.3390/ijms17071161>
- Cheng, Y.-H., Chen, C.-C., & Ding, S.-J. (2025). Unveiling the characteristics and surface modification of titanium, zirconia, and polyetheretherketone dental implants. *Journal of Dental Sciences*, 20(4), 2046–2057. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2025.05.025>
- Deppe, H., Horch, H. H., Henke, J., & Donath, K. (2001). Peri-implant care of ailing implants with the carbon dioxide laser. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 16(5), 659–667.
- Depprich, R., Zipprich, H., Ommerborn, M., Naujoks, C., Wiesmann, H.-P., Kiattavorncharoen, S., Lauer, H.-C., Meyer, U., Kübler, N. R., & Handschel, J. (2008). Osseointegration of zirconia implants compared with titanium: an in vivo study. *Head & Face Medicine*, 4(1), 30. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-4-30>
- Durham, J. W., Montelongo, S. A., Ong, J. L., Guda, T., Allen, M. J., & Rabiei, A. (2016). Hydroxyapatite coating on PEEK implants: Biomechanical and histological study in a rabbit model. *Materials Science and Engineering: C*, 68, 723–731. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.06.049>
- El Shafei, S. F., Raafat, S. N., & Farag, E. A. (2023). Enhanced human periodontal ligament stem cell viability and osteogenic differentiation on two implant

- materials: An experimental in vitro study. *F1000Research*, 12, 447. <https://doi.org/10.12688/f1000research.129562.2>
- Enkling, N., Marder, M., Bayer, S., Götz, W., Stoilov, M., & Kraus, D. (2022). Soft tissue response to different abutment materials: A controlled and randomized human study using an experimental model. *Clinical Oral Implants Research*, 33(6), 667–679. <https://doi.org/10.1111/clr.13932>
- Faadhila, A., Taufiqurrakhman, M., Katili, P. A., Rahman, S. F., Lestari, D. C., & Whulanza, Y. (2024). Optimizing PEEK implant surfaces for improved stability and biocompatibility through sandblasting and the platinum coating approach. *Frontiers in Mechanical Engineering*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmech.2024.1360743>
- Feng, X., Yu, H., Liu, H., Yu, X., Feng, Z., Bai, S., & Zhao, Y. (2019). Three-Dimensionally-Printed Polyether-Ether-Ketone Implant with a Cross-Linked Structure and Acid-Etched Microporous Surface Promotes Integration with Soft Tissue. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3811. <https://doi.org/10.3390/ijms20153811>
- Fukuda, N., Kanazawa, M., Tsuru, K., Tsuchiya, A., Sunarso, Toita, R., Mori, Y., Nakashima, Y., & Ishikawa, K. (2018). Synergistic effect of surface phosphorylation and micro-roughness on enhanced osseointegration ability of poly(ether ether ketone) in the rabbit tibia. *Scientific Reports*, 8(1), 16887. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35313-7>
- Gan, K., Liu, H., Jiang, L., Liu, X., Song, X., Niu, D., Chen, T., & Liu, C. (2016). Bioactivity and antibacterial effect of nitrogen plasma immersion ion implantation on polyetheretherketone. *Dental Materials*, 32(11), e263–e274. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2016.08.215>
- Gargallo-Albiol, J., Fischer, N. G., Aparicio, C., & Wang, H.-L. (2023). Keratinocyte Proliferation and Hemidesmosome Formation on Surfaces for Dental Implants: In Vitro Study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 38(3), 496–502. <https://doi.org/10.11607/jomi.9894>
- Gehrke, S. A., Prados-Frutos, J. C., Prados-Privado, M., Calvo-Guirado, J. L., Aramburú Júnior, J., Pérez-Díaz, L., Mazón, P., Aragonese, J. M., & De Aza, P. N. (2019). Biomechanical and Histological Analysis of Titanium (Machined and Treated Surface) Versus Zirconia Implant Materials: An In Vivo Animal Study. *Materials*, 12(6), 856. <https://doi.org/10.3390/ma12060856>
- Goldschmidt, G.-M., Krok-Borkowicz, M., Zybała, R., Pamuła, E., Telle, R., Conrads, G., & Schickle, K. (2021). Biomimetic in situ precipitation of calcium phosphate containing silver nanoparticles on zirconia ceramic materials for surface functionalization in terms of antimicrobial and osteoconductive properties. *Dental Materials*, 37(1), 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.09.018>

- Han, A., Tsoi, J., Matinlinna, J., & Chen, Z. (2017). Influence of Grit-Blasting and Hydrofluoric Acid Etching Treatment on Surface Characteristics and Biofilm Formation on Zirconia. *Coatings*, 7(8), 130. <https://doi.org/10.3390/coatings7080130>
- Hassan, T. H., & Ayappali Kalluvalappil, N. (2024). Allergic reaction of poly-ether-ether-ketone versus titanium implants: A posttest-only control group design experimental study using a rabbit model. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 26(4), 671–678. <https://doi.org/10.1111/cid.13323>
- Huang, T.-C., Chen, C.-J., Ding, S.-J., & Chen, C.-C. (2019). Antimicrobial efficacy of methylene blue-mediated photodynamic therapy on titanium alloy surfaces in vitro. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 25, 7–16. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.11.008>
- Ishihama, H., Ishii, K., Nagai, S., Kakinuma, H., Sasaki, A., Yoshioka, K., Kuramoto, T., Shiono, Y., Funao, H., Isogai, N., Tsuji, T., Okada, Y., Koyasu, S., Toyama, Y., Nakamura, M., Aizawa, M., & Matsumoto, M. (2021). An antibacterial coated polymer prevents biofilm formation and implant-associated infection. *Scientific Reports*, 11(1), 3602. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82992-w>
- Jemat, A., Ghazali, M. J., Razali, M., & Otsuka, Y. (2015). Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants. *BioMed Research International*, 2015, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/791725>
- Jin, H. W., Noubbissi, S., & Wiedemann, T. G. (2024). Comparison of Zirconia Implant Surface Modifications for Optimal Osseointegration. *Journal of Functional Biomaterials*, 15(4), 91. <https://doi.org/10.3390/jfb15040091>
- Kim, J.-C., & Yeo, I.-S. L. (2021). Bone Response to Conventional Titanium Implants and New Zirconia Implants Produced by Additive Manufacturing. *Materials*, 14(16), 4405. <https://doi.org/10.3390/ma14164405>
- Kim, Y.-K., Choi, H., Kim, H.-G., & Sohn, D.-S. (2025). Impact of Plasma Surface Treatment on Implant Stability and Early Osseointegration: A Retrospective Cohort Study. *Materials (Basel, Switzerland)*, 18(19). <https://doi.org/10.3390/ma18194568>
- Kligman, S., Ren, Z., Chung, C.-H., Perillo, M. A., Chang, Y.-C., Koo, H., Zheng, Z., & Li, C. (2021). The Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration and Biofilm Formation. *Journal of Clinical Medicine*, 10(8), 1641. <https://doi.org/10.3390/jcm10081641>
- Kohal, R. J., Wolkewitz, M., Hinze, M., Han, J., Bächle, M., & Butz, F. (2009). Biomechanical and histological behavior of zirconia implants: an experiment in the rat. *Clinical Oral Implants Research*, 20(4), 333–339. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01656.x>

- Kubasiewicz-Ross, P., Hadzik, J., & Dominiak, M. (2018). Osseointegration of zirconia implants with 3 varying surface textures and a titanium implant: A histological and micro-CT study. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 27(9), 1173–1179. <https://doi.org/10.17219/acem/69246>
- Lee, J. H., Jang, H. L., Lee, K. M., Baek, H.-R., Jin, K., Hong, K. S., Noh, J. H., & Lee, H.-K. (2013). In vitro and in vivo evaluation of the bioactivity of hydroxyapatite-coated polyetheretherketone biocomposites created by cold spray technology. *Acta Biomaterialia*, 9(4), 6177–6187. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.11.030>
- Lee, W., Koak, J., Lim, Y., Kim, S., Kwon, H., & Kim, M. (2012). Stress shielding and fatigue limits of poly-ether-ether-ketone dental implants. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 100B(4), 1044–1052. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.32669>
- Li, M., Komasa, S., Hontsu, S., Hashimoto, Y., & Okazaki, J. (2022). Structural Characterization and Osseointegrative Properties of Pulsed Laser-Deposited Fluorinated Hydroxyapatite Films on Nano-Zirconia for Implant Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2416. <https://doi.org/10.3390/ijms23052416>
- Li, X., Qi, M., Sun, X., Weir, M. D., Tay, F. R., Oates, T. W., Dong, B., Zhou, Y., Wang, L., & Xu, H. H. K. (2019). Surface treatments on titanium implants via nanostructured ceria for antibacterial and anti-inflammatory capabilities. *Acta Biomaterialia*, 94, 627–643. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.06.023>
- Liu, C., Bai, J., Wang, Y., Chen, L., Wang, D., Ni, S., & Liu, H. (2021). The effects of three cold plasma treatments on the osteogenic activity and antibacterial property of PEEK. *Dental Materials*, 37(1), 81–93. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.10.007>
- Liu, L., Wang, X., Zhou, Y., Cai, M., Lin, K., Fang, B., & Xia, L. (2020). The synergistic promotion of osseointegration by nanostructure design and silicon substitution of hydroxyapatite coatings in a diabetic model. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(14), 2754–2767. <https://doi.org/10.1039/C9TB02882J>
- Łukaszewska-Kuska, M., Krawczyk, P., Martyła, A., Hedzelek, W., & Dorocka-Bobkowska, B. (2018). Hydroxyapatite coating on titanium endosseous implants for improved osseointegration: Physical and chemical considerations. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 27(8), 1055–1059. <https://doi.org/10.17219/acem/69084>
- Masaki, C., Schneider, G. B., Zaharias, R., Seabold, D., & Stanford, C. (2005). Effects of implant surface microtopography on osteoblast gene expression. *Clinical Oral Implants Research*, 16(6), 650–656. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01170.x>

- Meng, X., Zhang, J., Chen, J., Nie, B., Yue, B., Zhang, W., Lyu, Z., Long, T., & Wang, Y. (2020). KR-12 coating of polyetheretherketone (PEEK) surface via polydopamine improves osteointegration and antibacterial activity *in vivo*. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(44), 10190–10204. <https://doi.org/10.1039/D0TB01899F>
- Noonthongkaew, S., Ariyachaokun, K., & Pansri, S. (2021). Enhanced bioactivity and antibacterial properties of anodized ZrO₂ implant coatings via optimized nanoscale morphology and timed antibiotic release through PLGA overcoat. *Ceramics International*, 47(23), 33775–33787. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.08.289>
- Olander, J., Östberg, A.-K., Christenson, K., Hammarström Johansson, P., Wennerberg, A., & Stenport, V. F. (2024). Inflammatory Response to Wear Particles: Comparisons Between Zirconia and Titanium In Vitro. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 39(3), e63–e76. <https://doi.org/10.11607/jomi.10546>
- Pardun, K., Treccani, L., Volkmann, E., Streckbein, P., Heiss, C., Destri, G. L., Marletta, G., & Rezwan, K. (2015). Mixed zirconia calcium phosphate coatings for dental implants: Tailoring coating stability and bioactivity potential. *Materials Science and Engineering: C*, 48, 337–346. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.031>
- Park, G., Matsuura, T., Komatsu, K., & Ogawa, T. (2024). Optimizing implant osseointegration, soft tissue responses, and bacterial inhibition: A comprehensive narrative review on the multifaceted approach of the UV photofunctionalization of titanium. *Journal of Prosthodontic Research*, 69(2), JPR_D_24_00086. https://doi.org/10.2186/jpr.JPR_D_24_00086
- Pilloni, A., Marini, L., Gagliano, N., Dellavia, C., Pellegrini, G., Henin, D., Zeza, B., & Rojas, M. A. (2024). Molecular Analysis of Peri-implant Soft Tissue Response to Different Abutment Materials in Humans. A Pilot Study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 1–33. <https://doi.org/10.11607/jomi.10910>
- Rahmitasari, F., Ishida, Y., Kurahashi, K., Matsuda, T., Watanabe, M., & Ichikawa, T. (2017). PEEK with Reinforced Materials and Modifications for Dental Implant Applications. *Dentistry Journal*, 5(4), 35. <https://doi.org/10.3390/dj5040035>
- Riveiro, A., Soto, R., Comesaña, R., Boutinguiza, M., del Val, J., Quintero, F., Lusquiños, F., & Pou, J. (2012). Laser surface modification of PEEK. *Applied Surface Science*, 258(23), 9437–9442. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2012.01.154>
- Roach, P., Farrar, D., & Perry, C. C. (2005). Interpretation of Protein Adsorption: Surface-Induced Conformational Changes. *Journal of the American Chemical Society*, 127(22), 8168–8173. <https://doi.org/10.1021/ja042898o>

- Rodríguez-Contreras, A., García, Y., Manero, J. M., & Rupérez, E. (2017). Antibacterial PHAs coating for titanium implants. *European Polymer Journal*, 90, 66–78. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.03.004>
- Roehling, S., Astasov-Frauenhoffer, M., Hauser-Gerspach, I., Braissant, O., Woelfler, H., Waltime, T., Kniha, H., & Gahlert, M. (2017). In Vitro Biofilm Formation on Titanium and Zirconia Implant Surfaces. *Journal of Periodontology*, 88(3), 298–307. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160245>
- Rohr, N., Hoda, B., & Fischer, J. (2022). Surface Structure of Zirconia Implants: An Integrative Review Comparing Clinical Results with Preclinical and In Vitro Data. *Materials*, 15(10), 3664. <https://doi.org/10.3390/ma15103664>
- Sarfraz, S., Mäntynen, P.-H., Laurila, M., Rossi, S., Leikola, J., Kaakinen, M., Suojanen, J., & Reunanen, J. (2022). Comparison of Titanium and PEEK Medical Plastic Implant Materials for Their Bacterial Biofilm Formation Properties. *Polymers*, 14(18), 3862. <https://doi.org/10.3390/polym14183862>
- Sennerby, L., Dasmah, A., Larsson, B., & Iverhed, M. (2005). Bone Tissue Responses to Surface-Modified Zirconia Implants: A Histomorphometric and Removal Torque Study in the Rabbit. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 7(s1). <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2005.tb00070.x>
- Sugita, Y., Saruta, J., Taniyama, T., Kitajima, H., Hirota, M., Ikeda, T., & Ogawa, T. (2020). UV-Pre-Treated and Protein-Adsorbed Titanium Implants Exhibit Enhanced Osteoconductivity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4194. <https://doi.org/10.3390/ijms21124194>
- Suo, L., Jiang, N., Wang, Y., Wang, P., Chen, J., Pei, X., Wang, J., & Wan, Q. (2019). The enhancement of osseointegration using a graphene oxide/chitosan/hydroxyapatite composite coating on titanium fabricated by electrophoretic deposition. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 107(3), 635–645. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34156>
- Suzumura, T., Matsuura, T., Komatsu, K., Sugita, Y., Maeda, H., & Ogawa, T. (2023). Vacuum Ultraviolet (VUV) Light Photofunctionalization to Induce Human Oral Fibroblast Transmigration on Zirconia. *Cells*, 12(21), 2542. <https://doi.org/10.3390/cells12212542>
- Torstrick, F. B., Lin, A. S. P., Safranski, D. L., Potter, D., Sulchek, T., Lee, C. S. D., Gall, K., & Guldberg, R. E. (2020). Effects of Surface Topography and Chemistry on Polyether-Ether-Ketone (PEEK) and Titanium Osseointegration. *Spine*, 45(8), E417–E424. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003303>
- Toscano, R. A., Barbosa, S., Campos, L. G., de Sousa, C. A., Dallazen, E., Mourão, C. F., Shibli, J. A., Ervolino, E., Faverani, L. P., & Assunção, W. G. (2024). The Addition of Hydroxyapatite Nanoparticles on Implant Surfaces

Modified by Zirconia Blasting and Acid Etching to Enhance Peri-Implant Bone Healing. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7321. <https://doi.org/10.3390/ijms25137321>

- Trindade, R., Albrektsson, T., Galli, S., Prgomet, Z., Tengvall, P., & Wennerberg, A. (2019). Bone Immune Response to Materials, Part II: Copper and Polyetheretherketone (PEEK) Compared to Titanium at 10 and 28 Days in Rabbit Tibia. *Journal of Clinical Medicine*, 8(6), 814. <https://doi.org/10.3390/jcm8060814>
- Tukmachi, M. S. , A.-B. H. J. , & H. F. H. (2022). *Enhancement of surface properties of polyetheretherketone implant material by fractional laser texturing. F1000Research*, 11, 1430.
- Ujino, D., Nishizaki, H., Higuchi, S., Komasa, S., & Okazaki, J. (2019). Effect of Plasma Treatment of Titanium Surface on Biocompatibility. *Applied Sciences*, 9(11), 2257. <https://doi.org/10.3390/app9112257>
- Um, S., Lee, J., Chae, M., Paternoster, C., Copes, F., Chevallier, P., Lee, D., Hwang, S., Kim, Y., Han, H., Lee, K., Mantovani, D., & Jeon, H. (2024). Biomedical Device Surface Treatment by Laser-Driven Hydroxyapatite Penetration-Synthesis Technique for Gapless PEEK-to-Bone Integration. *Advanced Healthcare Materials*, 13(26). <https://doi.org/10.1002/adhm.202401260>
- Vu, A. A., Robertson, S. F., Ke, D., Bandyopadhyay, A., & Bose, S. (2019). Mechanical and biological properties of ZnO, SiO₂, and Ag₂O doped plasma sprayed hydroxyapatite coating for orthopaedic and dental applications. *Acta Biomaterialia*, 92, 325–335. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.020>
- Wiessner, A., Wassmann, T., Wiessner, J. M., Schubert, A., Wiechens, B., Hampe, T., & Bürgers, R. (2023). In Vivo Biofilm Formation on Novel PEEK, Titanium, and Zirconia Implant Abutment Materials. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1779. <https://doi.org/10.3390/ijms24021779>
- Wu, H., Chen, X., Kong, L., & Liu, P. (2023). Mechanical and Biological Properties of Titanium and Its Alloys for Oral Implant with Preparation Techniques: A Review. *Materials*, 16(21), 6860. <https://doi.org/10.3390/ma16216860>
- Xiao, T., Fan, L., Liu, R., Huang, X., Wang, S., Xiao, L., Pang, Y., Li, D., Liu, J., & Min, Y. (2021). Fabrication of Dexamethasone-Loaded Dual-Metal–Organic Frameworks on Polyetheretherketone Implants with Bacteriostasis and Angiogenesis Properties for Promoting Bone Regeneration. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(43), 50836–50850. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c18088>
- Yang, Y., Liu, M., Yang, Z., Lin, W.-S., Chen, L., & Tan, J. (2023). Enhanced Antibacterial Effect on Zirconia Implant Abutment by Silver Linear-Beam Ion Implantation. *Journal of Functional Biomaterials*, 14(1), 46. <https://doi.org/10.3390/jfb14010046>

- Yang, Y., Zhang, H., Komasa, S., Morimoto, Y., Sekino, T., Kawazoe, T., & Okazaki, J. (2021). UV/ozone irradiation manipulates immune response for antibacterial activity and bone regeneration on titanium. *Materials Science and Engineering: C*, 129, 112377. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112377>
- Zhao, X., Xiong, D., Wang, K., & Wang, N. (2017). Improved biotribological properties of PEEK by photo-induced graft polymerization of acrylic acid. *Materials Science and Engineering: C*, 75, 777–783. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.147>
- Zheng, Y., Xiong, C., Wang, Z., Li, X., & Zhang, L. (2015). A combination of CO₂ laser and plasma surface modification of poly(etheretherketone) to enhance osteoblast response. *Applied Surface Science*, 344, 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2015.03.113>
- Zhong, C. (2024). ADVANCEMENTS AND CHALLENGES IN THE APPLICATION OF ZIRCONIA CERAMICS FOR DENTAL RESTORATIONS. *Ceramics - Silikaty*, 610–623. <https://doi.org/10.13168/cs.2024.0059>

BÖLÜM 2

KBRN Yönetimi

Uğur Şakar¹

¹ Uzm. Dr., Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Ankara,
ORCID: 0000-0003-2790-3827

1. GİRİŞ

Kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer (KBRN) ajanlar; bireylerin, toplumların ve sağlık sistemlerinin karşı karşıya kaldığı en ciddi tehditler arasında yer almaktadır. Bu ajanlar, doğal felaketler, endüstriyel kazalar ya da kasti saldırılar yoluyla yayılabilmekte ve geniş çaplı sağlık krizlerine neden olabilmektedir. KBRN olaylarında zamanında ve etkili acil sağlık hizmeti sunulması, kitlesel morbidite ve mortalitenin azaltılmasında belirleyici rol oynamaktadır.^[1, 2]

KBRN kavramının tarihçesi, savaş alanlarından sivil yaşama doğru evrilmiştir. Özellikle I. Dünya Savaşı'nda kullanılan hardal gazı ve klor gazı gibi kimyasal silahlar, kitle imha yeteneğine sahip ajanların ilk kez sistematik şekilde kullanıldığı örnekleri oluşturmuştur.^[3] Soğuk Savaş döneminde ise nükleer tehdidin artmasıyla birlikte radyasyon tıbbı ve sivil savunma kavramları gelişmiştir. 1995 Tokyo metrosu sarin gazı saldırısı, 2001'de ABD'de yaşanan şarbon vakaları ve 2019'da başlayan Covid-19 pandemisi kimyasal ve biyolojik ajanların sivil alandaki etkilerini dramatik biçimde göstermiştir.^[4-6]

Son yıllarda, özellikle kalabalık alanlarda gerçekleştirilen el yapımı patlayıcı saldırıları ve terör eylemleri sonrasında, bu olayların sağlık sistemine olan etkileri KBRN kapsamında değerlendirilmiş; literatürde “patlayıcı” unsuru da bu sınıflamaya eklenerek “KBRN-P” kavramı kullanılmaya başlanmıştır.^[7] Patlayıcı kaynaklı olaylar, yalnızca travma yönetimini değil, aynı zamanda olay yeri güvenliği, triaj öncelikleri ve çoklu etken maruziyeti ihtimalini de gündeme getirmektedir.

KBRN-P olayları, klasik acil durum yönetimi yaklaşımlarından farklı olarak çok disiplinli bir müdahale, özel ekipmanlar, hızlı karar alma süreçleri ve yapılandırılmış organizasyonel yanıt sistemleri gerektirir. Bu tür olaylarda acil servisler, hem ilk başvuru noktası hem de sağlık sisteminin yönlendirici bileşeni olarak kritik bir rol üstlenir. Etkenin tipi, bulaş yolu, maruziyet süresi ve hasta sayısının çokluğu gibi değişkenler, standart acil servis protokollerinin ötesinde bilgi, hazırlık ve sistematik yaklaşım gerektirir.^[7, 8]

Bu bölümde, KBRN-P tehditlerinin sınıflandırılması, acil servislerin rolü, hasta yönetimi ve olay yerinden itibaren başlayan triaj ve müdahale stratejileri ele alınacaktır. Amaç, acil tıp uzmanlarının bu özgün ve karmaşık durumlara karşı hazırlıklarını artırmak ve yapılandırılmış bir yaklaşım sunmaktır.

2.KBRN-P TEHDİTLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

2.1 Kimyasal Ajanlar

Kimyasal ajanlar, canlı organizmalar üzerinde toksik etki oluşturarak fiziksel ve/veya fizyolojik zarara yol açan, katı, sıvı ya da gaz formundaki maddelerdir. Bu ajanlar, savaş, terör eylemleri, endüstriyel kazalar veya sivil hedeflere yönelik

saldırıları sonucunda maruziyete neden olabilir. Kimyasal ajanların etkisi hızlı başlar ve dakikalar içinde ciddi sonuçlar doğurabilir; bu nedenle acil tıp açısından öncelikli müdahale alanlarından biridir.^[7, 9]

Kimyasal ajanlar etki mekanizmalarına göre başlıca şu gruplara ayrılır:

- **Sinir ajanları** (ör. sarin, VX): Asetilkolinesteraz inhibitörüdür; konvülsiyon, bronkospazm ve solunum felci yapabilir.
- **Vezikanlar (Yakıcı ajanlar)** (ör. hardal gazı): Deri, göz ve solunum yolu üzerinde vezikül oluşturan etkiler gösterir.
- **Kan ajanları** (ör. hidrojen siyanür): Hücresel oksijen kullanımını inhibe ederek hipoksiye yol açar.
- **Boğucu ajanlar** (ör. fosgen, klor): Akciğer ödemi ve solunum yetmezliği oluşturur.
- **İrritanlar** (göz yaşırtıcı gazlar): Daha hafif semptomlara neden olsalar da kitlesel panik oluşturabilirler.

Kimyasal ajanlara maruziyet durumunda müdahalenin temel ilkeleri; hızlı tanı, olay yeri güvenliği, dekontaminasyon, uygun kişisel koruyucu donanım (KKD) kullanımı ve destek tedavi yaklaşımlarını içerir. Sinir ajanlarında **atropin** ve **pralidoksim**, boğucu ajanlarda ise semptomatik tedavi ön plandadır.^[7, 10] Özellikle triaj sırasında, hastanın kontaminasyon durumu mutlaka değerlendirilerek hem sağlık çalışanlarının hem de diğer hastaların güvenliği sağlanmalıdır.

2.2 Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar; bakteri, virüs, mantar ve toksin gibi mikroorganizmalardan türeyen ve insanlarda hastalık yapma potansiyeline sahip etkenlerdir. Bu ajanlar genetik olarak modifiye edilebilme, düşük maliyetle üretilebilme ve kolay yayılabilme özellikleri nedeniyle hem doğal salgınlar hem de biyoterör eylemleri kapsamında ciddi tehdit oluşturmaktadır.^[11] Hedeflenen etkiler; kitlesel enfeksiyon, panik, sağlık sisteminde çökme ve uzun vadeli kamu sağlığı sorunları olabilir.

Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC), biyolojik ajanları A, B ve C kategorileri altında sınıflandırmaktadır.

- **Kategori A ajanlar** en yüksek tehdit düzeyine sahiptir ve hızla yayılabilir; örnekleri arasında *Bacillus anthracis* (şarbon), *Variola major* (çiçek), *Yersinia pestis* (veba), Clostridium botulinum toksini (botulizm), Francisella tularensis (tularemisi) ve viral hemorajik ateş (filovirüsler ve arenavirüsler) yer alır.
- **Kategori B ajanlar** daha az mortaliteye sahip olmakla birlikte halk sağlığını tehdit edebilir (ör. *Salmonella*, brucella türleri, clostridium

perfringens, shigella, escherichia coli, Q ateşi ve burkholderia mallei (ruam hastalığı)).

- **Kategori C** ajanlar ise gelecekte tehdit oluşturabilecek, genetik olarak modifiye edilebilir etkenleri içerir (ör. Nipah virüsü).^[10]

Biyolojik ajanların acil serviste tanısı genellikle güçtür; çünkü başlangıç semptomları gribal enfeksiyonlar, gastroenterit veya dermatolojik hastalıklarla karışabilir. Bu nedenle klinik şüphe yüksek tutulmalı, epidemiyolojik bağlam değerlendirilmelidir. Tedavi ve izolasyon protokolleri, etkenin tipi ve bulaş yoluna göre değişir. Bazı durumlarda hızlı temaslı takibi, post-ekspozure profilaksi ve kamu sağlığı bildirimi gibi önlemler de gereklidir.^[12]

2.3 Radyolojik Ajanlar

Radyolojik ajanlar, iyonizan radyasyon yayarak canlı dokularda hücresel düzeyde hasar oluşturan maddeleri içerir. Bu ajanlar genellikle tıbbi, endüstriyel ya da nükleer enerji uygulamalarında kullanılan radyoaktif materyallerin kaza, ihmal ya da kasıtlı olarak yayılması sonucu çevreye saçılır. Radyolojik olaylar, patlayıcı cihazlarla birleştirildiğinde kirli bomba olarak adlandırılır ve yaygın kontaminasyona yol açabilir.^[10, 13]

Radyolojik maruziyet iki temel şekilde değerlendirilir:

- **Işınlanma (external exposure):** Radyoaktif kaynağın vücuda temas etmeden yaydığı radyasyonun hücre hasarına neden olması.
- **Kontaminasyon (internal/external):** Radyoaktif partiküllerin cilt, giysi veya solunum yoluyla vücuda alınması durumudur.

Akut radyasyon sendromu (ARS), yüksek doz ışınlama sonrası gelişen sistemik bir tablodur. Klinik olarak üç evrede izlenir: prodromal dönem (bulantı, kusma, ishal), latent dönem ve daha sonra hematopoetik, gastrointestinal veya kardiyovasküler sistem etkilenimine bağlı ağır sendromlar.^[14] Belirtiler, alınan doz ve maruz kalınan süre ile doğrudan ilişkilidir.

Acil tıp yaklaşımında, radyasyon kaynağının türü, hastanın maruz kalma şekli ve kontaminasyon düzeyi hızla değerlendirilmelidir. Girişimlerde öncelik, personel güvenliği, dekontaminasyonun sağlanması ve hastanın izole edilmesidir. Hematolojik izlem, semptomatik tedavi ve bazı durumlarda prussian blue, potasyum iyodür gibi antidotların kullanımı gerekebilir.^[10, 15]

2.4. Nükleer Tehditler

Nükleer tehditler, büyük miktarda enerji ve iyonizan radyasyon açığa çıkaran **nükleer silahların** patlatılması veya **nükleer tesislerdeki ciddi kazalar** yoluyla oluşan olayları kapsar. Bu olaylar, hem doğrudan patlama etkileri hem de yaygın radyolojik sonuçları nedeniyle kitlesel ölümler, uzun dönemli sağlık sorunları ve büyük çaplı çevresel yıkıma yol açabilir. 1945'te Hiroşima ve Nagasaki'de

yaşananlar, nükleer tehdidin insanlık üzerindeki etkisini tarihsel olarak en çarpıcı şekilde ortaya koymuştur.^[10, 16]

Nükleer patlamalarda üç temel etki ortaya çıkar:

1. **Blast etkisi (şok dalgası)** – mekanik yıkım ve travmatik yaralanmalar,
2. **Termal etki** – geniş yanık alanları ve yangınlar,
3. **Radyasyon etkisi** – ani ve geç dönem radyasyon hastalıkları.

Maruz kalan bireylerde akut radyasyon sendromu, termal yanıklar, travmalar ve psikolojik etkiler genellikle bir arada görülür. Bu nedenle nükleer olaylarda acil servislerin karşılaştığı hasta profili oldukça karmaşıktır. Erken dönemde yapılan triaj, maruziyet düzeyinin belirlenmesi ve kritik destek tedavisinin hızlı uygulanması prognoz açısından önem taşır.^[17]

Nükleer kazalar ise çoğunlukla reaktör erimesi veya sistem arızaları sonucunda oluşur. Çernobil (1986) ve Fukushima (2011) felaketleri, iyonizan radyasyonun sadece fiziksel değil, toplumsal ve psikolojik etkilerini de gözler önüne sermiştir.^[10, 18] Bu tür olaylara yönelik hazırlık, sadece radyasyon yönetimi değil, aynı zamanda kitle iletişimi, lojistik planlama ve psikososyal destek gibi çok boyutlu stratejiler gerektirir.

2.5 Patlayıcı Ajanlar

Patlayıcı ajanlar, basınç dalgası, ısı, parçacık saçılımı ve yangın etkisiyle kısa sürede geniş alanda fiziksel hasar yaratan maddelerdir. Geleneksel olarak travma yönetimi kapsamında değerlendirilen bu ajanlar, özellikle terör saldırılarında kimyasal ya da biyolojik ajanlarla birlikte kullanılabildiklerinden, güncel literatürde **KBRN-P** tanımlamasına dahil edilmiştir.^[19] Bu genişleme, acil sağlık hizmetlerinde olayın sadece travmatik yönüne değil, aynı zamanda kontaminasyon, dekontaminasyon ve olay yeri güvenliğine de dikkat çekmeyi amaçlamaktadır.

Acil servisler açısından bu olaylarda öncelikli adımlar arasında olay yeri güvenliği, çok sayıda yaralıya uygun triaj uygulaması, havayolu yönetimi, kanama kontrolü ve hızlı resüsitasyon yer alır. Ayrıca bu tür olaylarda olay yeri, aynı zamanda kimyasal ya da biyolojik ajanlarla kontamine olabileceği için, KKD kullanımı ve dekontaminasyon süreci göz ardı edilmemelidir.^[10]

3. KBRN-P TEHDİTLERİNDE ACİL SERVİSİN HAZIRLIĞI

KBRN-P olayları; ani, beklenmedik ve çoğu zaman çok sayıda etkilenen bireyin eş zamanlı sağlık hizmetine ihtiyaç duyduğu, yüksek riskli durumlardır. Bu tür olaylarda acil servislerin rolü yalnızca klinik müdahale değil, aynı zamanda kriz yönetimi, kaynak organizasyonu ve sağlık sisteminin sürekliliğinin sağlanması açısından da kritik öneme sahiptir. Başarılı bir acil servis yönetimi

için olayın tanınması, etkene özgü risklerin belirlenmesi, hızlı sınıflandırma ve uygun izolasyon-adresleme protokolleri uygulanmalıdır.^[10, 16]

3.1 Olayın Tanımlanması ve Aktivasyon

KBRN-P olaylarının çoğunda ilk dakikalarda olay tipi belirsiz olabilir. Bu nedenle gelen ilk hasta veya ihbar, biyolojik ya da kimyasal bir olayın habercisi olabilir. Bu durumlarda önceden tanımlanmış **Hastane Afet ve Acil Durum Planı (HAP)** aracılığıyla hızla devreye alınmalı, haberleşme zinciri eksiksiz çalıştırılmalıdır. Tanı konulmamış bir biyolojik ya da kimyasal etken, personelin kontaminasyonuna ve hastane içi ikincil yayılıma neden olabilir.^[10, 20]

3.2 Triage ve Önceliklendirme

KBRN-P olaylarında klasik triaj sistemleri yetersiz kalabilir. Etkenin bulaşıcılığı, latent dönem süresi ve dekontaminasyon ihtiyacı gibi faktörler göz önüne alınarak **etken odaklı triaj algoritmaları** kullanılmalıdır. Örneğin; kontamine olmuş ancak stabil bir hasta, öncelikle dekontaminasyona alınmalı; hayati tehlikesi olan kontamine hastalarda ise eş zamanlı resüsitasyon ve dekontaminasyon yapılmalıdır.^[21]

3.3 Dekontaminasyon ve İzolasyon

Kimyasal ve radyolojik ajanlarda dekontaminasyon, hastane öncesinde veya girişte yapılmalıdır. Bunun için mobil dekontaminasyon üniteleri, triaj alanları ve personel için duş alanları gibi fiziksel donanım gereklidir. Enfeksiyöz biyolojik ajanlar için ise izolasyon önceliklidir. Hava yoluyla bulaşan patojenlerde HEPA filtreli izolasyon odaları, damlacıkla bulaşan hastalarda ise standart izolasyon odaları tercih edilmelidir.^[10, 16]

3.4 Sağlık Personelinin Güvenliği

Olay tipi tanımlanana kadar tüm sağlık çalışanları seviye C KKD ile çalışmalı; kimyasal gaz varsa seviye B kullanılmalıdır. Eğitim eksikliği ve donanım yetersizliği, en büyük zafiyet alanlarından. Bu nedenle düzenli tatbikatlar, senaryo temelli eğitimler ve koruyucu ekipman stoklarının güncellenmesi hastane düzeyinde önem verilmelidir.^[16]

4. KİŞİSEL KORUYUCU EKİPMAN VE OLAY YERİ GÜVENLİĞİ

KBRN-P olaylarında ilk ve en kritik basamaklardan biri, olay yeri güvenliğinin sağlanması ve sağlık personelinin uygun KKD ile korunmasıdır. Müdahale ekiplerinin kontaminasyona maruz kalması, sadece sağlık hizmetlerinin kesintiye uğramasına neden olmakla kalmaz, aynı zamanda sağlık tesislerinde ikincil bulaş riskini artırır. Bu nedenle olayın tipi belirlenene kadar tüm personelin, minimum seviye C koruma kullanması önerilmektedir.^[10, 16]

4.1 KKD Seviye Sınıflaması

KKD, olayın türüne, ajanların fiziksel özelliklerine ve bulaş yoluna göre dört ana koruma seviyesinde sınıflandırılır:

- **Seviye A:** Tam koruma sağlar. Kimyasal buhar, gaz veya parçacıkların yüksek riski söz konusu olduğunda kullanılır. Tam kapsayıcı, pozitif basınçlı giysi + solunum cihazını içerir.
- **Seviye B:** Solunum sistemine yüksek koruma sağlar ancak cilt koruması A seviyesine göre daha düşüktür. Pozitif basınçlı solunum cihazı vardır.
- **Seviye C:** Hava yoluyla bulaşmanın düşük olduğu durumlarda kullanılır. Tam yüz maskeli hava filtreli solunum cihazı ve kimyasal koruyucu giysi içerir.
- **Seviye D:** Standart iş elbisesi, önlük ve eldivenlerden oluşur. Bulaşma riski olmayan rutin müdahalelerde uygundur.^[16, 22]

Olay tipi belirlenene kadar, acil sağlık ekiplerinin **minimum seviye C** ekipmanla sahaya girmesi tavsiye edilmektedir. Kimyasal gaz şüphesi varsa seviye B; tanımlanamayan veya potansiyel yüksek riskli bir ajan varsa seviye A tercih edilmelidir.

4.2 Olay Yeri Güvenliği

KBRN-P olaylarında olay yeri yönetimi, sağlık güvenliği açısından multidisipliner koordinasyon gerektirir. Bu süreç genellikle kolluk kuvvetleri, AFAD, itfaiye ve sağlık ekiplerinin (UMKE, 112) birlikte çalışmasıyla yürütülür. Olayın merkezinden dışa doğru; sıcak bölge (kontaminasyon riski yüksek), ılık bölge (dekontaminasyon alanı) ve soğuk bölge (temiz alan) olmak üzere üç bölge tanımlanır.^[10, 15, 16]

Sıcak bölgede sadece tam donanımlı profesyonel ekipler görev alabilir. Ilık bölgede dekontaminasyon işlemleri yapılırken, soğuk bölge triaj ve nakil alanı olarak düzenlenmelidir. Sağlık personeli ise sadece soğuk bölgede görev alır. Bu sınıflandırma, hem hasta akışını kontrol altına alır hem de sağlık personelinin ikincil maruziyet riskini azaltır.^[16]

4.3 Eğitim ve Tatbikatın Önemi

KKD'nin doğru kullanımı, yalnızca temin edilmesiyle değil, personelin eğitim düzeyiyle de doğrudan ilişkilidir. Yanlış takılan bir maske ya da eksik giyilen bir tulum, ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle hastanelerde yılda en az bir kez uygulamalı KKD giyme ve çıkarma eğitimi verilmesi önerilmektedir. Ayrıca tatbikat senaryolarında olay yeri güvenliği ve ekipman seçimi mutlaka simüle edilmelidir.

5.SONUÇ

KBRN-P olayları, fiziksel etkilerinin ötesinde sosyal, psikolojik ve sistemsel boyutlarıyla da acil sağlık hizmetlerini zorlayan, yüksek etkili olaylardır. Bu tür

durumlara karşı hazırlıklı olmak yalnızca olay anında müdahaleyi değil, öncesinde planlama, eğitim, ekipman temini ve kurumlar arası koordinasyonu da zorunlu kılar. Acil tıp hekimleri, bu süreçte yalnızca klinisyen değil, aynı zamanda triaj yöneticisi, risk değerlendiricisi ve sağlık sisteminin devamlılığını sağlayan birer kritik karar verici konumundadır.^[21]

KBRN-P tehditlerinde karşılaşılan hastaların çoğu, alışılmış acil servis paternlerinin dışında seyreden tablolarla başvurur. Biyolojik ajanlar sinsi ve geç başlayan bulgularla sistemleri zorlayabilirken, kimyasal ve radyolojik etkenlerde hızlı tanı ve dekontaminasyon hayati önem taşır. Patlayıcı ajanlarla birlikte gelişen travmalar ise multidisipliner yaklaşım gerektirir. Bu nedenle KBRN-P vakalarına yaklaşımda hızlı olay yeri değerlendirmesi, maruziyetin tanımlanması, dekontaminasyonun organize edilmesi ve etken odaklı triaj algoritmalarının uygulanması temel ilkeler olarak benimsenmelidir.^[10]

Sonuç olarak, KBRN-P olaylarına hazırlıklı olmak, sadece bir kriz anında başarıyla müdahale etmek için değil, aynı zamanda sağlık sisteminin sürdürülebilirliği ve toplumun güven duygusunun korunması açısından da yaşamsal önemdedir. Acil tıp hekimlerinin bu alanda bilgi ve beceri sahibi olmaları, ulusal düzeyde afet yönetimi kapasitesinin gelişimiyle doğrudan ilişkilidir.

6. KAYNAKLAR

- 1.Born, C.T., et al., *Disasters and mass casualties: II. Explosive, biologic, chemical, and nuclear agents*. JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2007. **15**(8): p. 461-473.
- 2.Kirk, M.A. and M.L. Deaton, *Bringing order out of chaos: effective strategies for medical response to mass chemical exposure*. Emergency medicine clinics of North America, 2007. **25**(2): p. 527-548.
- 3.Harris, R. and J. Paxman, *A higher form of killing: the secret history of chemical and biological warfare*. 2007: Random House.
- 4.Okumura, T., et al., *The Tokyo subway sarin attack: disaster management, Part 1: Community emergency response*. Academic Emergency Medicine, 1998. **5**(6): p. 613-617.
- 5.Gostin, L.O. and S. Wetter, *Fix the backlash against public health*. Science, 2023. **379**(6639): p. 1277.
- 6.Ciotti, M., et al., *The COVID-19 pandemic*. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 2020. **57**(6): p. 365-388.
- 7.AYVACI, B.M. and D. ABUŞKA, *KBRN ve Dekontaminasyon*. Türkiye Klinikleri Emergency Medicine-Special Topics, 2019. **5**(1): p. 9-16.
- 8.Razak, S., S. Hignett, and J. Barnes, *Emergency department response to chemical, biological, radiological, nuclear, and explosive events: a systematic review*. Prehospital and Disaster Medicine, 2018. **33**(5): p. 543-549.
- 9.Sidell, F.R., E.T. Takafuji, and D.R. Franz, *Medical aspects of chemical and biological warfare*. 1997.
- 10.Walls, R., et al., *Rosen's Emergency Medicine-Concepts and Clinical Practice E-Book: 2-Volume Set*. 2022: Elsevier Health Sciences.
- 11.Franz, D.R., et al., *Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents*. Jama, 1997. **278**(5): p. 399-411.
- 12.Rotz, L.D., et al., *Public health assessment of potential biological terrorism agents*. Emerging infectious diseases, 2002. **8**(2): p. 225.
- 13.Mettler Jr, F.A. and G.L. Voelz, *Major radiation exposure—what to expect and how to respond*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(20): p. 1554-1561.
- 14.Waselenko, J.K., et al., *Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group*. Annals of internal medicine, 2004. **140**(12): p. 1037-1051.
- 15.Organization, W.H., *Manual for first responders to a radiological emergency. Emergency preparedness and response*. Publication date: October 2006.

- 2006, International Atomic Energy Agency, Incident and Emergency Centre, Vienna
- 16.SÖĞÜT, Ö. and H. ERGENÇ, *Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik ve Nükleer Ünitesi*. Türkiye Klinikleri Emergency Medicine-Special Topics, 2021. 7(1): p. 100-105.
 - 17.Goans, R.E., *Medical management of radiological casualties*. 2010.
 - 18.Baverstock, K. and D. Williams, *The Chernobyl accident 20 years on: an assessment of the health consequences and the international response*. Ciencia & saude coletiva, 2007. 12: p. 689-698.
 - 19.Schwartz, R.B. and R. McNutt, *The Explosive Mass Casualty Incident: Prehospital Incident Management and Triage*, in *Operational and Medical Management of Explosive and Blast Incidents*. 2020, Springer. p. 189-206.
 - 20.der Heide, E.A., *The importance of evidence-based disaster planning*. Annals of emergency medicine, 2006. 47(1): p. 34-49.
 - 21.Hogan, D.E. and J.L. Burstein, *Disaster medicine*. 2007: Lippincott Williams & Wilkins.
 - 22.Eyre, A.J., J.L. Hick, and C.D. Thorne, *Personal protective equipment*. Ciottone's Disaster Medicine, 2015: p. 294.

BÖLÜM 3

Afetlerde Triaaj

Müge Yenigün¹

¹ Uzm. Dr., Ankara İl Sağlık Müdürlüğü, Acil Sağlık Hizmetleri Başkanlığı
Etimesgut Şehit Sait Ertürk Devlet Hastanesi, ORCID ID: 0000-0001-8079-3669

1.Giriş

Afet, toplumun tamamı veya belli kesimleri için fiziksel, ekonomik ve sosyal kayıplar doğuran, normal hayatı ve insan faaliyetlerini durduran veya kesintiye uğratan, etkilenen toplumun baş etme kapasitesinin yeterli olmadığı doğa, teknoloji veya insan kaynaklı olaylardır. Afet bir olayın kendisi değil, doğurduğu sonuçtur (1). Deprem, tsunami, heyelan, sel, su baskını, yanardağ patlaması, fırtına, şiddetli soğuk, kuraklık gibi doğal kaynaklı afetler olabileceği gibi, biyolojik ve kimyasal saldırılar, nükleer kazalar, zehirli gaz sızıntıları, savaşlar, terör saldırıları, toplu ulaşım kazaları, göçler gibi yapay kaynaklı kitlesel olaylarla sonuçlanan durumlarda olabilir (2).

Afet ve acil durum kavramları karıştırılmamalıdır. Acil durum, büyük fakat genellikle yerel imkânlarla baş edilebilen çapta, ivedilik gerektiren tüm durum ve hâller ya da toplumun tamamının veya belli kesimlerinin normal hayat ve faaliyetlerini durduran veya kesintiye uğratan ve acil müdahaleyi gerektiren olaylar ve bu olayların oluşturduğu kriz hâli olarak tanımlanmıştır (1). Afet durumlarında hasta sayısı çok fakat sağlık hizmeti ise ilk anda yeterli baş etme kapasitesine sahip değildir. Bu nedenle hastaların olay yerinden itibaren tüm aşamalarda önceliklendirilmesi gereklidir. Bu önceliklendirme işlemine triaj denilir. Fransızca seçmek, ayırmak, sınıflandırmak anlamına gelmektedir (3).

Triaj: Çok sayıda hasta ve yaralının bulunduğu durumlarda, bunlardan öncelikli tedavi ve nakil edilmesi gerekenlerin tespiti amacıyla, olay yerinde ve bunların ulaştırıldığı her sağlık kuruluşunda yapılan hızlı seçme ve kodlama işlemidir (4). Başka deyişle triajın amacı, hasta sayısının, hizmet verilebilecek kişi sayısından çok olduğu durumlarda, verilecek olan sağlık hizmetinin öncelikli olarak uygulanması gereken hastaları tespit etmek ve bu önceliğe göre hizmet verme sırasını belirlemek amacıyla uygulanmaktadır (5).

Afet triajı sınıflandırma ve önceliklendirme bileşenlerine sahip olması bakımından bilinen acil servis triajı ile benzerlik taşımaktadır. Bununla birlikte afet triajını, acil servis triajından ayıran belirgin farklılıklar vardır. Örneğin; afet triajı bireyin sağkalımından ziyade kitlenin/toplumun sağkalımını sağlamaya odaklanır. Ayrıca acil servis triajında hayatta kalma olasılığı düşük olsa dahi, ilk müdahale edilmesi gerekenler, durumu en kritik olan hastalardır. Afet triajında ise hayatta kalma şansı düşük olanlar en son bakım verilmesi gereken grubu oluşturur (6). En çok sayıda kişi için en büyük faydayı sağlamak amacıyla kıt kaynakların tahsis edilmesini de içerir (7).

Afet triajı; birçok yaralı varlığında, eldeki olanakları kullanarak ve hasta/yaralıları öncelik sırasına göre ayırma ve seçmedir. Diğer bir tanımla, “en fazla insana en iyi şeyi yapmak”tır ve amaç eldeki sınırlı kaynakları her bir yaralı için adil ve verimli bir şekilde kullanarak daha fazla yaralıya fayda sağlamaktır. Böylece, “altın saatler” olarak tanımlanan afet sonrası kısa bir süre içerisinde, acil müdahaleyle kurtarılabilecek veya ciddi sakatlıkları önlenebilecek hastalar

ayrılarak, öncelikli tedavi edilebilir ve/veya zaman kaybetmeksizin uygun merkeze nakledilebilir (2).

2.Triaj Sistemleri

Etkin bir triaj uygulamasının yapılabilmesi için basit, hızlı, güvenilir, yanılma payını en aza indiren, kabul edilmiş sistematik bir skala kullanılmalıdır. Afet durumlarında uygulanan triaj yöntemleri arasında evrensel standardize edilmiş bir yöntem bulunmamakla birlikte sık kullanılan triaj çeşitleri aşağıdaki gibidir (8):

- **START** – *Simple Triage and Rapid Treatment* (Basit Sınıflandırma ve Hızlı Müdahale)
- **JumpSTART** – *Pediatric Simple Triage and Rapid Treatment* (Pedatrik Basit Sınıflandırma ve Hızlı Müdahale)
- **SMART** – *Smart Triage System* (Akıllı Triaj Sistemi)
- **CRAMS** – *Circulation, Respiration, Abdomen, Motor Function, Speech* (Dolaşım, Solunum, Batın, Motor Fonksiyon ve Konuşma)
- **SALT** – *Sort, Assess, Life-Saving Interventions, Treatment/Transport* (Sınıflama, Değerlendirme, Yaşam Kurtarıcı Girişimler, Tedavi/Nakil)
- **ASAV** – *Amberg-Schwandorf Algorithm for Primary Triage* (Birincil Triaj için Amberg-Schwandorf Algoritması)
- **MPTT** – *Modified Physiological Triage Tool* (Modifiye Fizyolojik Triaj Aracı)
- **SIEVE** – *Sieve Triage* (Elek Triaj)
- **ESI** – *Emergency Severity Index* (Acil Durum Şiddet Endeksi)
- **Ayıklayıcı Triaj**
- **CareFlight Triage**

Triaj ilk olarak olay yerinde yapılır ve bekleme süresi uzayan hastalar için sık sık tekrarlanmalı, kötüleşme var ise yeni kodu triaj belirlenmelidir. Hastalar, hastaneye götürüldüğünde ve özellikli tedavi durumlarında da tekrar triaja tabii olur. Olay yerinde birincil triaj, hastanede ikincil triaj ve özellikli tedavi durumlarında üçüncül triaj uygulanır (Bkz.Tablo 1).

Birincil Triaaj	İkincil Triaaj	Üçüncül Triaaj
Olay yerinde	Sağlık kuruluşunda	Sağlık kuruluşunda
Müdahale ve nakil için önceliklendirme	Kesin tedavi için önceliklendirme	Ameliyat ve yoğun bakım için önceliklendirme

Tablo 1. Afet Triaajının Aşamaları (9)

Triaaj sistemleri planlanırken, hastalarda aranacak kriterler ve hastaların kaç gruba ayrılacağı belirlenir. Günümüzde kullanılan triaj sistemlerinde 2'li, 3'lü, 4'lü ve 5'li sistemler yaygın olarak kullanılmaktadır (Bkz.Tablo 2).

2'li Triaaj	3'lü Triaaj	4'lü Triaaj	5'li Triaaj
• Acil • Acil Değil	• Çok Acil • Acil • Acil Değil	• Hayatı Tehdit Edici • Çok Acil • Acil • Acil Değil	• Resusitasyon • Çok Acil • Acil • Acil Değil • Sevk

Tablo 2. Triaaj Sistemleri (10)

Triaaj kodlamalarını kolaylaştırmak ve akılda kalıcı hale getirmek için harf-sayı kodlaması, resim kodlaması ya da renk kodlaması gibi yöntemler tercih edilir.

NATO tarafından kullanılan kodlama: T1 Kırmızı, T2 Sarı, T3 Yeşil, T4 Siyahtır ve semboller ile desteklenmiştir. Tavşan Kırmızı, Kaplumbağa Sarı, Yaya Yeşil ve Haç Siyah' tır. Bazı sistemler renk kodu ile birlikte alpha, beta, charlie, delta, echo kodlarını kullanmaktadır.

Ülkemizde de afet triajı olarak seçilen sistemlerde 4'lü renk kodu (kırmızı, sarı, yeşil, siyah) kullanılmaktadır (Bkz. Tablo 3). 5'li sistem kullanıldığında farklı renk kodu ekleyen triaj yapılanmaları mevcuttur.

Kod	Tanımı	Müdahale önceliği
Kırmızı kod Unstabil Çok Acil	Ciddi hastalığı ya da yaralanması olan hastalardan oluşan acil gruptur.	Bu gruptaki hastaların öncelikli olarak acil tedavisinin yapılması veya hızlı transport edilmesi gereksinimi vardır.
Sarı kod Geciktirilebilir Acil	Henüz yaşamı tehdit eden hastalığı ya da yaralanması bulunmayan, ancak zamanında tedavi edilmez veya nakledilmez ise potansiyel yaşam tehdidi olanlardır.	Bu gruptaki hastaların sağlık sorunları kırmızı gruptakilere göre biraz daha bekletilebilir
Yeşil kod Hafif yaralı Acil değil	Tıbbi bakıma gereksinimi olan, ancak ivedi müdahale gerekmeyen hafif yaralı, bilinci açık hastalardır.	Üçüncü sırada öncelikli: Bekletilebilir
Siyah kod Ölü	Ölü ya da hayatta kalma şansı düşük olarak kabul edilen kişilerdir. Afet durumlarına özgü olarak kişi tıbben ölmemiş bile olsa bu kategoriye alınabilir.	Sağlık hizmeti verilmez ya da en son sırada bakım alırlar. Mevcut kaynaklar kurtarılabilir hasta/ yaralıları için kullanılmalıdır.

Tablo 3. Uluslararası Acil Tıp Birliği'nin kabul ettiği renk kodlaması triaj sistemi (11)

3.Ülkemizde Afet Triaaj Sistemleri

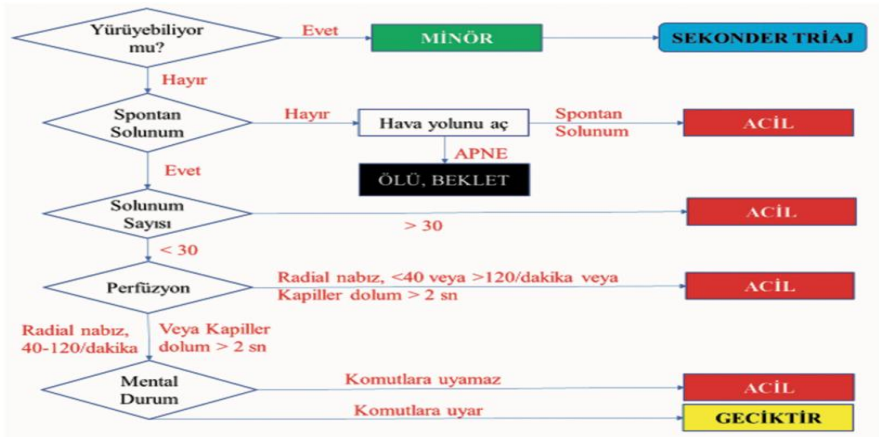
3.1.START (Simple Triage and Rapid Treatment) (Basit Triaaj ve Hızlı Tedavi)

START protokolü 1980'de NATO triaaj sistemi temel alınarak Kaliforniya'da geliştirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avustralya, Avrupa ve Asya'nın bazı bölgeleri de dahil olmak üzere dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır. START'ın avantajları arasında basit bir akış şemasına dayandığından, tutarlı ve tekrarlanabilir triaajı teşvik etmenin basit bir yolu olarak tüm sağlık hizmeti verenler için uygulanabilir olduğu bilinmektedir. Her hastaya, ayağa kalkma, hava yolu, dolaşım ve bilinç gibi değerlendirme yönleri için 15 saniye verilmektedir. Her hasta test edildikten sonra renk etiketi ile sınıflandırılmaktadır.

Yürüeyebilen herkese rehberlik edilerek yeşil etiket verilmektedir. Yürüyemeyen hastaların solunum durumu değerlendirilmektedir. Eğer kazazede hemen nefes almıyorsa, basit teknikler (baş eğme ve çene kaldırma veya çene itme) kullanarak hava yolu açılır. Bak, dinle ve hisset, en fazla 10 saniye süre ile gerçekleştirilir. Nefes almaya devam etmeyen kişi ölü kabul edilmektedir. Yanıt veren hastanın nefes alma hızı değerlendirilmektedir. Dakikada 30'dan fazla nefes alıyorsa, hasta iyileşme pozisyonuna getirilir ve tedavi için kırmızı (en yüksek öncelikli) gruba alınarak kırmızı renk etiketi verilir. Değer 30'un altında olduğunda perfüzyon değerlendirilmektedir. Kapiller geri dolum 2 saniyeden uzun sürede dolarsa tedavi için kırmızı etiket verilmektedir. Kapiller geri dolumu 2 saniyeden azsa, kişinin zihinsel durumunun değerlendirilmesi yapılır. Temel emirleri yerine getiremiyorsa, zihinsel durumu değişmişse veya farkında değilse vakit kaybetmeden kırmızı etiketlendirme yapılmaktadır. Birey temel emirleri yerine getirmeye istekli olduğunda, sarı (gecikmiş) olarak etiketlenmektedir.

START ve modifiye START triaaj protokollerinin benzer olduğu söylenebilir, çünkü aralarındaki fark sadece soğuk koşullarda Blanch testini (kapiller dolum) gerçekleştirmek yerine radial nabız kontrol etmenin eklenmesi bulunmaktadır. Ek olarak, iki triaaj protokolü de literatürde birbirinin yerine kullanılmaktadır (12,13).

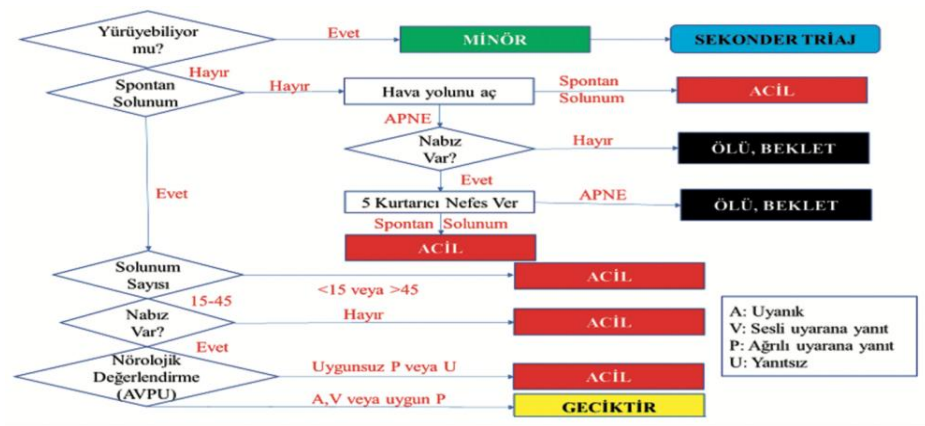
START, triaaj işlemi sırasında yalnızca kanama kontrolü için doğrudan bası uygulama ve temel hava yolu açma manevrası müdahalelerinin yapılmasına izin verir. Hasta koşulları değişebileceğinden, tekrar değerlendirmelerin mümkün olduğunca sık yapılması önerilir. START kullanıcı dostu ve en çok bilinen triaaj sistemi olmasına rağmen, yaralı prognozu ile ilgili olasılık tahminlerinin olmaması, travma türleri arasında ayırım yapılamaması, nükleer, biyolojik veya kimyasal senaryolar için tasarlanmaması, kapiller dolum zamanı parametresinin soğuk ve karanlıkta uygun sonuç vermemesi bilinen olumsuzluklarıdır. START, çocukların fizyolojisi, gelişimi veya anatomisindeki farklılıkları özel olarak ele almaz. Bu nedenle Jump START geliştirilmiştir (14).



Şekil 1. Modifiye START Triage Sistemi (15)

3.2.Jump START

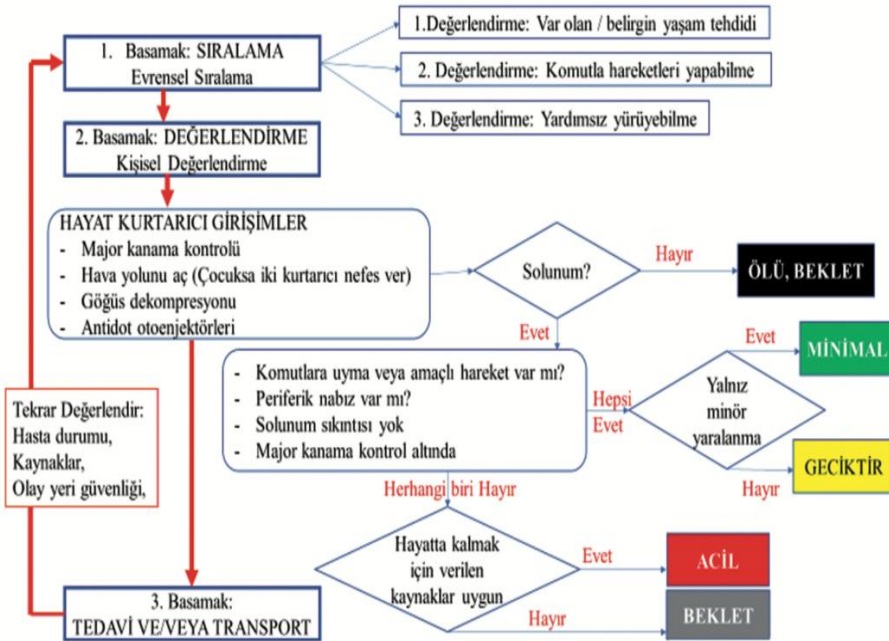
Jump START triaj algoritması, START triaj sisteminin 8 yaş altındaki çocuklarda kullanılan bir varyasyonudur. START triaj protokolüyle aradaki en belirgin farkı solunumun olmadığı fakat radial nabız alındığı aşamada 5 kurtarıcı solunumun sağlanmasıdır (16,17). Örneğin hava yolunu açmak üzere pozisyon verilerek 10 saniye “bak-dinle-hisset” yöntemi sonucu solunumunun olmadığı anlaşılan çocukta “siyah triaj kodu” verilmeden önce dolaşım değerlendirilir. Değerlendirme sonucu nabız yoksa “trij kodu siyah”tır. Nabız varsa başa uygun pozisyon verilerek beş kurtarıcı soluk verilir. Bu uygulamada amaç çocuğun/bebeğin solunumunu uyarmaktır. Kurtarıcı soluktan sonra solunum başlarsa “trij kodu kırmızı”, başlamazsa “trij kodu siyah”tır (18).



Şekil 2. Jump START Triage Sistemi (15)

3.3.SALT (Sort, Assess, Lifesaving Intervention, Treatment/ Transport) (Sıralama, Değerlendirme, Hayat Kurtaran müdahaleler, Tedavi/Ulaşım)

SALT triaj yönteminin hem yetişkinler hem de çocuklar için geçerli olması ve tüm tehlike durumlarında kullanılması amaçlanmıştır. SALT triaj ana adımları, evrensel sıralama, kişisel değerlendirme, temel hayat kurtarıcı müdahaleleri ve tedavi ve/veya transporta öncelik vermek için triaj kategorileri atamayı içermektedir. Evrensel sıralama olarak da adlandırılan 1. Adım'da, hastalardan bir toplama alanına ve verilen komuta uygun olarak yürümeleri istenmektedir. 1.Adım'daki hastaların yanıtına göre, hastalar üç kategori olarak sınıflandırılmaktadır (hayatı tehdit eden yaralanmaları olan hastalar, sadece hareket edebilen hastalar ve bağımsız yürüyebilen hastalar). Kişisel değerlendirme 2. Adımda gerçekleştirilmektedir. 2. Adım'da, hastaların ilk başta hayati belirtisini korumak için hayat kurtarıcı girişimler (majör kanama kontrolü, hava yolu açma, göğüs dekompresyonu ve genellikle zehirlenme durumu için formüle edilmiş antidotlarda dahil) sağlanmaktadır. Hayat kurtaran girişimlerden sonra nefes almayan hastalar ölü kabul edilmektedir. Aksi takdirde hastalar bilinç, periferik nabız, solunum sıkıntısı ve majör kanama kontrolü ile değerlendirilmektedir. SALT sistemindeki en büyük fark, gri rengi kullanılarak temsil edilen bekleyen kategorinin varlığıdır. Bekleyen kategorinin yönetimi büyük ölçüde mevcut tıbbi kaynaklara ve mağdur sayısına bağlıdır (19).



Şekil 3. SALT Triaj Sistemi (15)

3.4.NATO Triağ Sistemi

Askeri triağ sistemi olarak da adlandırılır. Tüm NATO üyesi ülkelerin, çok uluslu askeri operasyonlarda standartlaştırılmış bir triağ sistemi kullanması amacıyla geliştirilmiştir Bu triağ sisteminde temel hedef yaralıları en kısa sürede tedavi etmek ve askerlerin ön saflara bir an önce dönmesini sağlamaktır. Aciliyet düzeyinin belirlenmesinde yaralının yaşam şansı ve tedavi için gerekli olan tıbbi kaynaklar göz önünde tutulur.

Tanımlama	NATO kodu	Sembol
Anstabil acil	T1	Tavşan
Stabil acil	T2	Kaplumbağa
Acil değil	T3	Yaya
Ölü	T4	Haç

Şekil 4: NATO Triağ Kodları (20)

4.SONUÇ

Farklı çalışmalarda farklı triağ sistemleri ön plana çıkmıştır. Uluslararası kabul gören evrensel bir triağ sistemi yok olmasına rağmen en sık kullanılanlar START ve Jump START tirajdır (21).

Tüm sistemlerde triağı yapanın tecrübesi çok kıymetlidir. Aşırı triağ ve yetersiz triağ istenmeyen sonuçlardır. Yetersiz triağ; saha triağ süreçleri tarafından göz ardı edilen hastaların artan ölüm düzeyiyle ilişkili olan travma dışı hastanelere taşınan hastaların yüzdesidir. Aşırı triağ, saha triağı kriterleri tarafından ciddi yaralanmalar olduğu ve gereksiz yere travma merkezlerine taşındığı belirlenen, sınırlı kaynakların aşırı kullanımını ve sistemdeki verimsizliği temsil eden küçük ve orta şiddetli yaralanmaları olan hastaların yüzdesidir (22).

Giderek artan çok uluslu afet müdahaleleri, kanıta dayalı, tutarlı ve evrensel geçerliliğe sahip afet triyaj sistemlerinin geliştirilmesine olan ihtiyacı daha da belirginleştirmektedir. Afetlerin öngörülemez doğası, sağlık çalışanlarının görev tanımlarında ve sorumluluklarında ani değişikliklere yol açabilir. Böyle durumlarda, bireysel sağkalımı önceleyen klinik yaklaşımdan kitlesel sağkalımı hedefleyen kriz yönetimi anlayışına geçiş yapmak, afet triyajı konusunda deneyimi sınırlı personel için güçlük oluşturabilir. Bu nedenle, özellikle ilk müdahale ekiplerinin düzenli eğitimlerle bilgi ve becerilerini güncel tutmaları kritik önemdedir. Pratik, hızlı ve güvenilir triyaj sistemlerinin kullanımı ise acil durumlarda doğru karar almayı kolaylaştırarak sağlık hizmetlerinin etkinliğini artırır.

5. KAYNAKLAR

1. T.C. İçişleri Bakanlığı Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı. Açıklamalı Afet Yönetimi Terimleri Sözlüğü [Internet]. Ankara: AFAD; [erişim 2025 Ekim 27]. Erişim adresi: <https://www.afad.gov.tr/aciklamali-afet-yonetimi-terimleri-sozlugu>
2. Altun Uğraş G. Afet triajı. In: Öztekin SD, editor. Afet Hemşireliği. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p. 82–85.
3. Bayat M, Şener Uslu N. Triaj. Türkiye Klinikleri Pediatric Nursing-Special Topics. 2016;2(3):42–47.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Acil Sağlık Hizmetleri Yönetmeliği (Yönetmelik No: 4798). Resmi Gazete 2000 May 11; No: 24046. Erişim: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=4798&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
5. Polat O. Acil Serviste Triaj ve Ankütriya [Internet]. Ankara Üniversitesi Hastaneleri; 2021 Mar 17 [erişim 2025 Ekim 27].
6. Büyüker S, Çapan R. Sağlık Bilimlerinde Yeni Yaklaşımlar. 2021.
7. Nakao H, Ukai I, Kotani J. A review of the history of the origin of triage from a disaster medicine perspective. *Acute Med Surg*. 2017;4(4):379.
8. Usta G. Afetlerde START triaj skalası. *Doğal Afetler ve Çevre Dergisi*. 2017;3:70–76. doi:10.21324/dacd.320067.84
9. Christian MD, Farmer JC, Young BP. Disaster triage and allocation of scarce resources. In: *Fundamental Disaster Management*. 3rd ed. Mount Prospect: Society of Critical Care Medicine; 2009. p. 13–138.
10. Şimşek DÖ. Triaj sistemlerine genel bakış ve Türkiye’de acil servis başvurularını etkileyen faktörlerin lojistik regresyon ile belirlenmesi. *Sosyal Güvence*. 2018;13:84–115.
11. Özüçelik DN. Triage in disasters. *Türkiye Klinikleri-Special Topics in Emergency Medicine*. 2019;5(1):32–39.
12. Lin YK, Niu KY, Seak CJ, Weng YM, Wang JH, Lai PF. Comparison between simple triage and rapid treatment and Taiwan Triage and Acuity Scale for the emergency department triage of victims following an earthquake-related mass casualty incident: A retrospective cohort study. *World J Emerg Surg*. 2020;15(1):1–8. doi:10.1186/S13017-020-00296-2
13. Elbaih AH, Alnasser SR. Teaching approach for START triage in disaster management. *Med Sci (Turkey)*. 2020;9(4):1109–1121. doi:10.5455/medscience.2020.07.147

14. Fink BN, Rega PP, Sexton ME, Wishner C. START versus SALT triage: Which is preferred by the 21st century health care student? *Prehosp Disaster Med.* 2018;33(4):381–386.
15. Yazıcıoğlu M. Afet triajı [Internet]. Afet Tıbbı Çalışma Grubu; 2022 May 1 [erişim 2025 Ekim 27]. Erişim: <https://tatd.org.tr/afet/afet-yazi-dizisi/afet-triaji>
16. Tan YT, Shin CKJ, Park B, et al. Pediatric emergency medicine didactics and simulation: JumpSTART secondary triage for mass casualty incidents. *Cureus.* 2023;15(6):e40009. doi:10.7759/CUREUS.40009
17. McKee CH, Heffernan RW, Fink BN. Comparing the accuracy of mass casualty triage systems when used in an adult population. *Prehosp Emerg Care.* 2020;24(4):515–524.
18. Cross KP, Cicero MX. Head-to-head comparison of disaster triage methods in pediatric, adult, and geriatric patients. *Ann Emerg Med.* 2013;61(6):668–676.
19. Wang J, Lu W, Hu J, et al. The usage of triage systems in mass casualty incident of developed countries. *Open J Emerg Med.* 2022;10(2):124–137. doi:10.4236/OJEM.2022.102011
20. Falzone E, Pasquier P, Hoffmann C, et al. Triage in military settings. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017;36(1):43–51.
21. Kekreli Göylüsün H, Yıldırım GÖ. Field triage systems used in mass events. *Emerg Aid Disaster Sci.* 2025;5(1):1–11.
22. Newgard CD, Fischer PE, Gestring M, et al. National guideline for the field triage of injured patients: Recommendations of the National Expert Panel on Field Triage, 2021. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022;93(2):E49–E60. doi:10.1097/TA.0000000000003627

BÖLÜM 4

Havadan Tıbbi Nakil

Yunus Yatmaz¹

¹ Uzm. Dr., Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği,
ORCID: 0009-0009-3834-4726

Giriş

Havadan tıbbi nakil (HTN), modern sağlık sistemlerinin önemli bir bileşeni olarak, zaman açısından kritik durumlarda hastaların hızlı ve güvenli biçimde ileri düzey sağlık merkezlerine ulaştırılmasını sağlar. Bu hizmet; travma, kardiyak olaylar, inme, sepsis, çoklu organ yetmezliği veya yenidoğan resüsitasyonu gibi yaşamı tehdit eden klinik tabloların yönetiminde, hasta prognozunu doğrudan etkileyen bir rol üstlenir (1). Özellikle ulaşımın zorlaştığı kırsal ve dağlık bölgelerde, HTN kararı hayati öneme sahiptir.

HTN'nin tarihsel kökeni, büyük ölçüde askeri uygulamalara dayanmaktadır. 20. yüzyıl boyunca savaş alanlarında kazanılan deneyim, sivil sağlık hizmetlerine başarıyla entegre edilmiştir (2). Özellikle Kore ve Vietnam Savaşları sırasında helikopter ambulansların sağladığı mortalite azalması, sistemin potansiyelini ortaya koymuştur (3). Bugün pek çok ülke, hava ambulans filoları ile hem sahadan hastaneye hem de hastaneler arası hasta transferlerini gerçekleştirmektedir.

Türkiye'de ise HTN uygulamaları, 2008 yılında Sağlık Bakanlığı koordinasyonunda yapılandırılan 112 Hava Ambulans Sistemi ile kurumsal bir kimlik kazanmıştır. Coğrafi çeşitlilik, ulaşım zorlukları ve hasta yoğunluğu göz önüne alındığında, hava ambulansları özellikle periferdeki sağlık hizmetlerine erişimi artıran stratejik bir araç haline gelmiştir (4). Ancak HTN yalnızca ulaşım değil, aynı zamanda kompleks bir hasta bakım sürecidir. Havada gerçekleşen transport; ileri yaşam desteği, ventilatör yönetimi, sedasyon, sıvı-elektrolit dengesi ve monitörizasyon gibi birçok tıbbi müdahaleyi içerir. Ayrıca uçuşa özgü fizyolojik stres faktörleri –hipobari, hipoksi, gaz genleşmesi, vibrasyon– hasta stabilitesini etkileyebilir. Bu nedenle uçuş ekibinde yer alan sağlık profesyonellerinin hem tıbbi karar alma hem de uçuş güvenliği açısından yetkin olması gereklidir (5).

HTN'nin başarısı, sadece tıbbi bilgi değil; aynı zamanda operasyonel planlama, iletişim bütünlüğü, uygun araç seçimi ve eğitimli personelin koordinasyonu ile mümkündür. Gereksiz nakillerin önlenmesi, hasta güvenliğini sağlamak kadar sağlık kaynaklarının etkin kullanımı açısından da önemlidir (6).

Uçuş Fizyolojisi

Uçuş fizyolojisinin temelini dört gaz yasası oluşturur: Boyle, Charles, Dalton ve Henry yasaları. Boyle yasası, sabit sıcaklıkta bir gazın hacminin basınçla ters orantılı olduğunu belirtir. İrtifa arttıkça atmosfer basıncı azaldığından, vücuttaki kapalı hava boşluklarındaki gazlar genişler. Bu durum, pnömotoraksın tansiyon pnömotoraksa dönüşmesi, barsak gazının artışı, orta kulak ve sinüs baro travmaları gibi komplikasyonlara neden olabilir. Ayrıca, uçuş sırasında ventilatör balonu, intravenöz seti veya endotrakeal tüp kafi gibi kapalı hava içeren ekipmanlarda da hacim artışı görülebilir. Charles yasası, gaz sıcaklığı ile hacmi

arasındaki ilişkiyi açıklar. Yükselen irtifada sıcaklık düşer, bu da kabin içi ortamın soğumasına ve hastalarda hipotermi riskine yol açar. Özellikle yenidoğan ve travma hastalarında bu durum klinik açıdan önemlidir. Dalton yasası, atmosfer basıncının bileşen gazların parsiyel basınçlarının toplamına eşit olduğunu ifade eder. İrtifa yükseldikçe oksijenin parsiyel basıncı azalır ve hipobarik hipoksi gelişir. Bu nedenle, uçuş öncesi oksijen saturasyonu düşük olan hastalarda ilave oksijen desteği sağlanmalı, uçuş boyunca FiO₂ ayarları titizlikle yapılmalıdır. Henry yasası ise gazların sıvılarda çözünürlüğünü açıklar. Yüksek irtifada ani basınç düşmesi, çözünmüş gazların kandan ayrışmasına neden olabilir; bu durum disbarik sendrom veya gaz embolisi riskini artırır (7,8).

Gaz yasaları dışında, uçuşta ısı değişiklikleri, nem azalması, gürültü, titreşim ve ivme gibi stresler hem hastayı hem ekibi etkiler. Alçalan sıcaklık ve düşük nem, sıvı kaybı ve dehidratasyona yol açabilir; bu nedenle sıvı tedavisi dikkatle izlenmeli, mümkünse nemlendirilmiş oksijen kullanılmalıdır. Gürültü ve titreşim hem iletişimi hem de monitörizasyon doğruluğunu azaltır; işitme koruyucularının kullanımı zorunludur. Türbülans veya ani ivme değişimleri, hemodinamik dengesizliği bulunan hastalarda ciddi klinik bozulmalara yol açabilir; bu nedenle hasta, ventilatör ve infüzyon sistemleri sabitlenmelidir (8).

Uçuş fizyolojisi bilgisi, havadan tıbbi nakil uygulamalarının güvenli ve etkin biçimde yürütülmesinin temelini oluşturur. Gaz yasalarına dayalı fizyolojik değişikliklerin ve çevresel streslerin farkında olmak hem hasta güvenliği hem de ekip performansı açısından kritik öneme sahiptir.

Havadan Tıbbi Naklin Türleri ve Kapsamı

HTN, acil sağlık sisteminin sahadan ileri sağlık merkezine uzanan zincirinde hız, erişilebilirlik ve klinik güvenliği bir araya getiren özel bir hizmettir. Bu hizmet, temel olarak primer ve sekonder olmak üzere iki ana kategoride değerlendirilir.

Primer havadan nakil, olay yerinden hastanın doğrudan hava ambulansına alınarak en uygun sağlık merkezine taşındığı durumları kapsar. Bu tür nakiller genellikle yüksek enerjili travma, uzak veya ulaşımı güç coğrafi bölgelerdeki akut kardiyak olaylar, ciddi yanıklar, çoklu yaralanmalar veya acil doğum komplikasyonları gibi zaman kritik vakalarda uygulanır. Primer nakillerin en önemli avantajı, müdahale süresini kısaltarak altın saat içerisinde hastanın ileri tedaviye erişimini sağlamasıdır (9).

Sekonder havadan nakil ise bir sağlık kuruluşundan diğerine, genellikle daha ileri düzey tanı veya tedavi gereksinimi nedeniyle yapılan transferleri ifade eder. Bu nakillerin büyük bölümü, yoğun bakım desteği gerektiren hastaların üçüncü basamak merkezlere sevkini içerir. Kardiyak kateterizasyon, nörolojik girişimsel tedaviler, transplantasyon, Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu (ECMO) veya ileri ventilasyon desteği gereken olgular bu kapsama girer. Sekonder

nakillerde planlama ve koordinasyon primer nakillere göre daha kontrollüdür; uçuş öncesi stabilizasyon, hasta güvenliği açısından belirleyici bir basamaktır (10) .

HTN’lerde kullanılan hava araçları, helikopter (döner kanatlı) ve uçak (sabit kanatlı) olmak üzere iki ana grupta toplanır. Helikopter ambulanslar, kısa mesafelerde, olay yerine doğrudan iniş yapılabilen durumlarda tercih edilir. Kısa kalkış-iniş mesafesi gerektirmeleri, kırsal veya dağlık bölgelerde büyük avantaj sağlar. Helikopter ambulanslar genellikle 200–250 km yarıçaplı görev alanlarında hizmet verir. Sabit kanatlı hava ambulanslar ise daha uzun mesafeli transferlerde, özellikle kıtalar arası veya sınır ötesi hasta nakillerinde tercih edilir. Basınç kontrollü kabinleri sayesinde, kardiyopulmoner riski yüksek hastalarda güvenli bir taşımaya olanak sağlar (11).

HTN yalnızca hasta transferini değil, aynı zamanda organ, kan ve medikal ekipman taşınmasını da içerebilir. Özellikle organ nakli programları kapsamında, verici ve alıcı merkezler arasındaki zaman baskısını azaltmak amacıyla uçak ambulanslardan yararlanılmaktadır. Ayrıca yenidoğan yoğun bakım hastalarının taşınması için özel olarak donatılmış neonatal hava ambulansları da bu kapsamda yer alır (12)

HTN görevleri, sadece klinik gereklilikle değil, meteorolojik koşullar, coğrafi erişim, uçuş güvenliği ve personel yeterliliği gibi operasyonel faktörlerle de sınırlandırılır. Bu nedenle her görevin öncesinde hava koşulları, görüş mesafesi, rüzgâr hızı, gündüz-gece durumu ve iniş alanı uygunluğu değerlendirilir. Uçuşun yapılabilirliğine ilişkin nihai karar, pilot ve görevli sağlık ekibi arasında ortak bir değerlendirme sonucunda verilir (12) .

Organizasyon ve Koordinasyon Yapısı

HTN hizmetinin etkin, güvenli ve sürdürülebilir şekilde yürütülebilmesi, güçlü bir organizasyon ve koordinasyon sistemine bağlıdır. Bu sistemin temelini, görev talebinin alınmasından uçuşun tamamlanmasına kadar süren, çok aşamalı bir iletişim ve karar zinciri oluşturur. Türkiye’de bu yapı, Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü bünyesinde faaliyet gösteren 112 Komuta Kontrol Merkezleri üzerinden yönetilmektedir. Bir hava ambulans görevi, genellikle sahadaki acil sağlık ekibinin veya hastane hekimlerinin “hava desteği” talebiyle başlar. Bu talep, bağlı bulunan 112 Komuta Merkezi’ne iletilir. Komuta merkezi, havadan nakil endikasyonlarını, meteorolojik koşulları, görev bölgesini ve mevcut hava araçlarının uygunluğunu değerlendirir. Gereklilik durumunda, il koordinasyon merkezinden Sağlık Hava Koordinasyon Merkezi’ne bilgi aktarılır. Nihai onay hem operasyonel hem de klinik açıdan uygunluk teyidi alındıktan sonra verilir. Bu süreç, hızlı ama protokollere bağlı bir karar akışıyla ilerler (12,13).

Uçuş onayı alındıktan sonra görev ekibi bilgilendirilir. Hava ambulans ekibi, genellikle bir pilot, bir sağlık personeli (paramedik veya hemşire) ve görev türüne göre bir acil tıp uzmanı veya yoğun bakım deneyimli hekimden oluşur. Ekip bileşimi, hastanın klinik durumuna göre değişebilir. Örneğin travma veya kardiyak arrest sonrası bakım gerektiren olgularda acil tıp uzmanı ekibe dahil edilirken, yenidoğan veya pediatrik vakalarda deneyimli çocuk sağlığı uzmanı görev alabilir. Her ekip üyesi uçuş fizyolojisi, nakil sırasında tıbbi cihaz kullanımı ve uçuş güvenliği konusunda özel eğitim alır (10,13).

Görev süresince pilot, sağlık ekibi ve komuta merkezi arasında sürekli haberleşme sağlanır. Hava koşulu değişikliği veya teknik arıza gibi durumlarda görev iptali kararı uçuş emniyeti esas alınarak pilot tarafından verilir. Görev tamamlandığında hasta ilgili sağlık merkezine teslim edilir ve görev formu elektronik ortamda komuta merkezine gönderilir. Bu sistem, performans izlemi, kalite kontrolü ve istatistiksel analizler için önemli bir veri kaynağı oluşturur (13,14).

HTN organizasyonu; klinik, idari ve operasyonel boyutları bir arada yöneten çok disiplinli bir yapıdır. Bu süreçte acil tıp, anestezi, pediatri, yoğun bakım gibi farklı branşlardan hekimler görev alabilir. Güçlü bir koordinasyon zinciri, sadece hasta güvenliğini değil, aynı zamanda hizmetin sürdürülebilirliğini ve ulusal sağlık sisteminin etkinliğini belirleyen temel unsurdur.

Hasta Seçimi ve Nakil Endikasyonları- Kontrendikasyonları

Havadan tıbbi nakilde en kritik basamak, uygun hastanın seçilmesidir. Hava ambulansları sınırlı kaynaklar olup yüksek maliyetli ve riskli operasyonlardır. Bu nedenle her görev, klinik gerekliliğe ve fayda-risk dengesine göre değerlendirilmelidir. “Uygun hasta – uygun araç – uygun zaman” prensibi, bu sürecin temelini oluşturur (15) .

Hasta seçimi yapılırken üç ana unsur dikkate alınır: klinik aciliyet, kara yoluyla ulaşım süresi ve nakil güvenliği. Eğer kara ambulansı ile ulaşım süresi hastanın klinik stabilizasyon süresinden uzun olacaksa veya ulaşım koşulları riskli ise, havadan nakil tercih edilmelidir (12).

Klinik endikasyonlar hastanın ön tanısına göre değişmekle birlikte, genel olarak travma, kardiyak, nörolojik, yanık, solunumsal ve neonatal başlıkları altında sınıflandırılabilir (Tablo 1)(16).

Tablo 1. Havadan Tıbbi Nakil İçin Klinik Endikasyonlar

Klinik	Endikasyonlar	Açıklama ve Klinik Gerekçe
Travmatik Yaralanmalar	Travma skoru <12, anstabil vital bulgular, çoklu sistem yaralanması, araçtan fırlama, yüksekten düşme, penetran travma, ezilme yaralanması	Hızlı cerrahiye erişim mortaliteyi azaltır; “altın saat” içerisinde transfer sağlanmalıdır.
Nörolojik Travmalar	GKS <10, bilinç kaybı progresyonu, açık kafa kırığı, spinal kord yaralanması	İkincil beyin hasarını önlemek için erken nöroşirürjik müdahale gerekir.
Toraksik Yaralanmalar	Yelken göğüs, pnömotoraks, hemotoraks, kardiyak yaralanma şüphesi	Uçuş öncesi göğüs drenajı yapılmalı, hipoksi riski kontrol edilmelidir.
Abdominal / Pelvik Yaralanmalar	Pelvik kırık, hipotansiyon, emniyet kemeri bulgusu, açık pelvis	Hızlı hemostaz ve travma cerrahisi gereksinimi olan olgularda tercih edilir.
Kardiyak Aciller	STEMI, kardiyojenik şok, aort diseksiyonu, Intraaortik balon pompası / ECMO gereksinimi	Perkütan Koroner Girişim merkezine ulaşımı hızlandırır, mortaliteyi azaltır.
Nörolojik Aciller	Akut iskemik inme, Subaraknoid Hemoraji, Status epileptikus, spinal bası	Trombolitik veya girişimsel tedaviye erken ulaşım “zaman beyin” ilkesini destekler.
Kritik Medikal / Cerrahi Olgular	Ağır zehirlenme, hipoksi, akut batın, masif GİS kanaması, aort anevrizması	İleri yoğun bakım desteği gereken hastalarda sekonder nakil endikasyonu mevcuttur.
Obstetrik Aciller	<34 hafta erken doğum, preeklampsi, plasenta previa, fetal distres	Uygun donanımlı obstetrik merkezlerde doğum olasılığı anne-fetal sağkalımı artırır.
Neonatal / Pediatrik	<30 hafta veya <2000 g, ventilatör bağımlılığı, konjenital diyafram hernisi	Donanımlı neonatal ekip tarafından taşınmalıdır; mortalite belirgin azalır.
Yanıklar	Vücut yüzeyinden >%20, yüz-el-genital bölge yanıkları, inhalasyon hasarı	Yanık merkezine erken ulaşım, sıvı dengesi ve hipotermi kontrolünü kolaylaştırır.

Travma hastaları: HTN’nin en sık uygulandığı gruptur. Çoklu travma, ciddi kafa veya toraks yaralanması, instabil pelvis veya penetran travmalar, erken cerrahi müdahale gereksinimi nedeniyle uçuş endikasyonu oluşturur. Geniş ölçekli çalışmalarda, travma hastalarında hava naklinin mortaliteyi %20–30 oranında azalttığı, özellikle orta-ciddi yaralanma grubunda sağkalımı anlamlı

şekilde artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, stabil veya minör travmalı hastalarda kara nakli ile benzer sonuçlar elde edilebileceğinden, aşırı kullanımdan kaçınılmalıdır.(17,18).

Kardiyak aciller: En güçlü endikasyon, ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI)'dür. Hava ambulansları, girişimsel kardioloji merkezine ulaşımı hızlandırarak “kapıdan balona” süreyi kısaltır ve mortaliteyi azaltır. Ancak, primer anjiyoplasti penceresi dışında kalan hastalarda, trombolitik tedavi sonrası planlı hava nakli daha uygun olabilir. Ayrıca aort diseksiyonu, kardiyojenik şok veya ileri kardiyak destek gereksinimi olan hastalar da HTN endikasyonları arasındadır (19,20).

Nörolojik aciller: Özellikle akut iskemik inmede “zaman beyin demektir” ilkesi doğrultusunda, trombolitik veya mekanik trombektomi uygulayan merkezlere hızlı erişim mortaliteyi ve sekel oranlarını azaltır. Çalışmalar, hava nakliyle taşınan inme hastalarında fonksiyonel iyileşmenin belirgin ölçüde arttığını göstermektedir (21).

Yanık hastaları: %20'nin üzerinde total vücut yüzey alanı yanığı olan, inhalasyon hasarı bulunan veya ileri yaş gruplarındaki yanık hastaları, yanık merkezlerine hızla ulaştırılmalıdır (22) .

Solunumsal aciller: İleri solunum yetmezliği, ventilatör bağımlılığı veya ECMO desteği gerektiren hastalarda uygun donanıma sahip merkeze transfer için hava nakli planlanabilir (23,24).

Neonatal ve pediatrik hastalar: Özellikle prematüreler ve doğumsal kalp hastalığı olanlar, donanımlı neonatal hava ambulanslarıyla taşınmalıdır. Özel eğitilmiş ekipler tarafından yapılan transferlerde mortalite belirgin olarak azalmaktadır (24,25).

Yüksek riskli obstetrik hastalar: Erken doğum, preeklampsi, membran rüptürü için de HTN, doğumun uçakta gerçekleşme riskini azaltarak maternal ve neonatal morbidite ve mortaliteyi düşürür (26).

Bunların dışında, sepsis, akut batın, yüksek doz ilaç intoksikasyonu veya transplantasyon adayı hastalar da uygun durumlarda havadan nakil kapsamına alınabilir (27).

HTN kararı verilirken, uçuşun hasta ve ekip açısından güvenli olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. Uçuş sırasında fizyolojik bozulma riski yüksek olan veya uçuş koşullarının hastanın durumunu kötüleştirebileceği olgular, nakil için uygun kabul edilmez. Kontrendikasyonlar genel olarak kesin (mutlak) ve göreceli (rölatif) olmak üzere iki grupta incelenir (Tablo 2) (13,28).

Tablo 2. Havadan Tıbbi Nakil İçin Kesin ve Göreceli Kontrendikasyonlar

Kesin Kontrendikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar
Uçuş için güvensiz hava koşulları, uygun iniş alanı bulunmaması	Son 7 gün içinde cerrahi girişim (laparotomi, göz operasyonu, hemorajik SVO)
Terminal dönem hasta	Hgb <7 mg/dL
Resüsitasyon gerektiren kardiyak arrest	İmmobilize spinal hasar
Müdahale edilmemiş pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömokranium, gazlı gangren, ileus	Arteriyel gaz embolisi veya dekompresyon hastalığı
Dekontaminasyonu yapılmamış radyoaktif/kimyasal kontaminasyon	Kontrol altına alınamayan disritmiler
Saldırgan veya kontrol edilemeyen hasta	Beklenen doğum, komplike gebelik
Şiddetli hemorajik şok	Akut pulmoner ödem

Hasta seçiminde objektiflik sağlamak amacıyla bazı fizyolojik ve travma skorları da kullanılabilir. Revised Trauma Score (RTS), Injury Severity Score (ISS) veya NACA (National Advisory Committee for Aeronautics) skoru, hastanın klinik ciddiyetini değerlendirmede yol göstericidir. Ancak hiçbir skorlama sistemi, klinik kararın yerini tam olarak alamaz; nihai karar, sahadaki hekim ve komuta merkezi koordinasyonu ile verilmelidir (29,30).

Havada Hasta Yönetimi: Klinik Protokoller

Havadan tıbbi nakil sırasında hasta yönetimi, hem uçuş koşullarının getirdiği fizyolojik değişiklikler hem de sınırlı alan, ekipman ve personel kısıtları nedeniyle kara ambulansına göre daha karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle her uçuş, hasta güvenliğini esas alan standart klinik protokoller çerçevesinde planlanmalı ve uygulanmalıdır (10).

Uçuş öncesi en önemli aşama, hastanın stabilizasyonunun sağlanmasıdır. Hipotansiyon, hipoksi veya aktif kanama gibi kontrol edilmemiş durumlarla uçuşa başlanması mortalite riskini artırır. Bu nedenle, hava ambulans ekibi hastayı devralmadan önce hava yolu güvenliği, damar yolu erişimi, monitörizasyon ve immobilizasyonun tam olarak sağlandığından emin olmalıdır. Gerekiyorsa entübasyon ve ventilasyon uçuş öncesi gerçekleştirilmelidir (31,32).

Monitörizasyon, uçuş süresince hastanın klinik takibinin temelini oluşturur. Standardize edilmiş ekipmanlarla EKG, oksijen saturasyonu (SpO₂), kalp hızı, non-invaziv kan basıncı ve end-tidal karbondioksit (EtCO₂) izlemi yapılır. Kritik hastalarda invaziv arter basıncı ve santral venöz basınç ölçümü tercih edilebilir. Modern hava ambulanslarında taşınabilir defibrilatör, transport ventilatörü, infüzyon pompaları ve taşınabilir ultrason cihazları standart ekipman olarak bulunur.

Ventilasyon yönetimi, havada en sık karşılaşılan klinik zorluklardan biridir. Uçuş sırasında kabin basıncının azalması, oksijen parsiyel basıncını düşürür ve

özellikle akciğer hastalığı olan bireylerde hipoksemi riskini artırır. Bu nedenle oksijen desteği uçuş boyunca titizlikle sürdürülmelidir. Ventilator ayarları kabin irtifasına göre yeniden düzenlenmeli, tidal volüm ve FiO₂ değerleri uçuş yüksekliğine bağlı olarak optimize edilmelidir (33).

İlaç uygulamaları genellikle sabitlenmiş venöz damar yolundan sağlanır. Acil durumlarda intraosseöz erişim seçeneği düşünülmelidir. Sedatif, analjezik ve kardiyovasküler ajanlar titrasyonla uygulanmalı, hemodinamik değişiklikler yakından izlenmelidir. Taşınabilir infüzyon pompaları, özellikle vazopressör ve sedatif ajanların güvenli uygulanmasında önemli rol oynar (33).

Uçuş sırasında hastanın fizyolojik yanıtı, uçuşun çevresel faktörlerinden doğrudan etkilenir. Hipobarik hipoksi, gaz genleşmesi, titreşim ve gürültü; solunum, dolaşım ve nörolojik fonksiyonlarda değişikliklere yol açabilir. Gaz genleşmesi özellikle pnömotoraks, barsak obstrüksiyonu veya intrakraniyal hava varlığı olan hastalarda ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle bu durumlar uçuş öncesinde mutlaka değerlendirilmelidir. Şüpheli pnömotoraks varlığında göğüs tüpü takılmadan uçuş başlatılmamalıdır (33).

Sedasyon ve analjezi hem hastanın konforu hem de uçuş güvenliği açısından gereklidir. Ajitasyon veya taşkınlık, uçuş sırasında hem hastayı hem ekibi riske atabilir. Ancak sedatif ilaçların solunum depresyonu yapma olasılığı göz önünde bulundurulmalı, mümkünse kısa etkili ajanlar tercih edilmelidir.

Havada resüsitasyon gereksinimi doğduğunda, sınırlı alan nedeniyle uygulama zordur. Bu nedenle kardiyak arrest riski olan hastalar için proaktif önlemler alınmalı, defibrilatör cihazı her zaman erişilebilir konumda olmalıdır (31,32).

Havada hasta yönetimi; fizyolojik, teknik ve operasyonel unsurların bütüncül olarak değerlendirildiği bir süreçtir. Uçuş öncesi hazırlığın eksiksiz yapılması, protokollerin uygulanması ve olası komplikasyonlara hazırlıklı olunması, HTN'nin güvenliği ve başarısında belirleyici rol oynar.

Güvenlik, Risk ve Hukuki Sorumluluklar

Havadan tıbbi nakil hizmetleri, yüksek teknik ve operasyonel standartlar gerektiren, çok disiplinli bir faaliyettir. Uçuş ortamı doğası gereği risklidir ve bu riskin yönetimi hem hasta hem de görevli ekip için önceliklidir. "Önce güvenlik" ilkesi, hava ambulans operasyonlarının temelini oluşturur. Bu ilke, tıbbi gereklilik ile uçuş emniyeti arasında sürekli bir denge kurulmasını zorunlu kılar. Uçuş güvenliği, operasyonun her aşamasında göz önünde bulundurulmalıdır. Görev öncesi hava durumu, görüş mesafesi, rüzgâr hızı, iniş alanı uygunluğu ve teknik kontroller değerlendirilmeden uçuş kararı verilmez. Meteorolojik koşulların uygun olmadığı, görüş mesafesinin yetersiz olduğu veya fırtına, sis, yoğun yağış gibi durumlarda uçuş iptal edilmelidir. Bu kararı verme yetkisi pilota aittir ve tıbbi gereklilik bu kararı değiştiremez. Hava ambulans sistemlerinde

operasyonel otorite pilottadır; tıbbi kararlar uçuş güvenliği sınırlarını aşamaz (12,14).

Uçuş sırasında ekip güvenliği hayati konudur. Hava aracında emniyet kemeri, koruyucu kask ve işitme koruyucularının kullanılması zorunludur. Yükleme ve boşaltma sırasında rotor alanına izinsiz giriş kesinlikle yasaktır. Özellikle gece görevlerinde rotor diskinin görünürlüğü azaldığından, kara ekibinin uygun şekilde eğitilmiş olması gerekir. Ayrıca uçuşta taşıma sırasında ivme, titreşim, gürültü ve düşük sıcaklık gibi fiziksel stres faktörleri hem personel hem de hasta üzerinde olumsuz etki yaratabilir. Bu durumlar, görev süresi ve ekip rotasyon planlamasında dikkate alınmalıdır (12).

Havadan nakilde en sık karşılaşılan risklerden biri uçuş kazaları veya teknik arızalardır. Uluslararası verilere göre hava ambulans kazalarının büyük bölümü kötü hava koşulları, pilotaj hatası veya gece uçuşlarında görsel kayıplarla ilişkilidir. Bu nedenle uçuş planlaması, mümkün olduğunca gündüz saatlerinde ve açık hava koşullarında yapılmalıdır. Türkiye’de hava ambulans sistemi, bu riskleri azaltmak için Avrupa Sivil Havacılık Ajansı (EASA) standartlarına uyumlu güvenlik protokollerini uygulamaktadır. Tıbbi açıdan bakıldığında, uçuş sırasında meydana gelebilecek komplikasyonlar; örneğin ani hemodinamik bozulma, hipoksi veya ventilatör arızası tıbbi ekip için ayrı bir risk kaynağıdır. Bu nedenle ekip üyeleri, acil durum senaryoları konusunda önceden eğitim almalı ve görev sırasında sürekli iletişim halinde olmalıdır. Uçuşta resüsitasyon, entübasyon veya ilaç uygulaması gibi müdahaleler, sınırlı alan ve hareket kısıtlılığı nedeniyle sadece gerekli durumlarda yapılmalıdır (34,35).

Hukuki sorumluluklar açısından, HTN’de görev alan tüm personel, kendi mesleki sorumluluk alanı içinde değerlendirilmektedir. Hekim, hastanın tıbbi yönetiminden; pilot, uçuş güvenliğinden; komuta merkezi ise operasyonun genel koordinasyonundan sorumludur. Tıbbi kararlar klinik gereklilik çerçevesinde alınmalı, uçuşa uygunluk mutlaka ekip içinde karşılıklı onayla belirlenmelidir. Uygun olmayan hava koşullarında uçuş yapılması veya protokol dışı kararlar, olası bir olumsuz sonuçta hem idari hem de cezai sorumluluk doğurabilir. Hava ambulans görevlerinde kayıt ve raporlama da hukuki açıdan önem taşır. Her uçuş sonrası, görev formu eksiksiz doldurulmalı; hasta kimliği, klinik durumu, uygulanan tedaviler ve uçuş süresince yaşanan olaylar ayrıntılı biçimde kaydedilmelidir. Bu kayıtlar hem kalite yönetimi hem de olası adli süreçlerde referans niteliği taşır (36,37).

HTN’nin güvenli ve sürdürülebilir şekilde yürütülebilmesi; eğitimli personel, katı güvenlik kültürü ve multidisipliner koordinasyon ile mümkündür. Bu sistemde her ekip üyesi, hasta güvenliği ve uçuş emniyetini eş zamanlı gözeten profesyonel bir sorumluluk taşır.

Sonuç ve Öneriler

HTN, acil sağlık hizmet zincirinin en kritik halkalarından biridir. Zaman bağımlı hastalıklarda erken müdahale ve uygun merkeze hızlı ulaşım, mortalite ve morbidite oranlarını belirgin biçimde azaltır. Türkiye’de hava ambulans sistemi, son yıllarda geliştirilen altyapı, modernize edilen filo yapısı ve eğitilmiş insan kaynağıyla uluslararası standartlara yaklaşmış durumdadır. Ancak sistemin etkinliği yalnızca teknik kapasiteyle değil; klinik karar süreçleri, operasyonel koordinasyon ve güvenlik kültürü ile de doğrudan ilişkilidir (38).

Hava ambulans hizmetleri çok disiplinli bir yapıya sahip olup, hekimlerden sağlık personeline, pilotlardan koordinasyon merkezlerine kadar her bir paydaşın ortak sorumluluğunu gerektirir. Bu sistemde görev alan sağlık profesyonelleri yalnızca klinik uygulayıcı değil, aynı zamanda operasyonel kararların güvenli biçimde yürütülmesinden sorumlu ekip üyeleridir. Uygun hasta seçimi, uçuş öncesi stabilizasyon, ekip koordinasyonu ve uçuş sırasındaki tıbbi yönetim, hasta güvenliği ve klinik sonuçların en belirleyici unsurlarıdır. Bu bağlamda, hava ambulans sisteminde görev alacak personelin eğitimi yalnızca mesleki uzmanlıkla sınırlı kalmamalı; uçuş fizyolojisi, kriz yönetimi, iletişim, hasta güvenliği ve ekip dinamiği gibi konuları kapsamalıdır. Bu eğitimlerin periyodik olarak yenilenmesi, sistemin standardizasyonu açısından önem taşımaktadır (14,31,32).

Sistemin sürdürülebilirliği için veri analizi, performans izlemi ve kalite yönetimi süreçleri düzenli biçimde yürütülmelidir. Uçuş verilerinin kaydedilmesi ve analiz edilmesi hem kaynak planlamasında hem de risk yönetiminde bilimsel dayanak sağlar. Bunun yanında, yoğun operasyon temposu ve yüksek stres ortamı göz önüne alındığında, ekip üyelerine yönelik psikososyal destek ve rotasyon planlaması da sistemin bütünlüğü için gereklidir (1,10,13,36).

Sonuç olarak, HTN, yalnızca bir hasta taşıma yöntemi değil; koordinasyon, güvenlik, klinik yönetim ve etik sorumluluk bileşenlerini içeren çok disiplinli bir sağlık hizmetidir. Bu hizmetin etkinliği, eğitilmiş personel, standardize edilmiş protokoller ve sürekli kalite iyileştirme süreçlerinin sürekliliği ile sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Lyng JW, Braithwaite S, Abraham H, Brent CM, Meurer DA, Torres A, et al. Appropriate Air Medical Services Utilization and Recommendations for Integration of Air Medical Services Resources into the EMS System of Care: A Joint Position Statement and Resource Document of NAEMSP, ACEP, and AMPA. *Prehospital Emergency Care*. 2021;25(6):854–73.
2. Blumen IJ, Rodenberg H. Air Medical Transport. In: Rosen's Emergency Medicine – Concepts and Clinical Practice. 9th ed. Elsevier; 2018. p. 2398–405.
3. McGinnis KK, Judge T, Nemitz B, O'Connor R, Bass R, Bishop B, et al. Air medical services: Future development as an integrated component of the Emergency Medical Services (EMS) system. Vol. 11, *Prehospital Emergency Care*. 2007. p. 353–68.
4. Ünsal İ, Ünsal DE. Hava Ambulans Sisteminin Türkiye'deki Gelişimi. *Türk Hava Kurumu Üniversitesi Havacılık ve Uzay Çalışmaları Dergisi* [Internet]. 2021;2(1):47–70. Available from: <http://www.hvtd.org/?p=612>
5. R. Fromm, J. Varon. Air medical transport. *J Fam Pract*. 1993;36(3):313–8.
6. Tang N, Fredericksen K, Sauer L, Kozen B, Liang H, Chanmugam AS. Air-Medical Transport Experience in Emergency Medicine Residencies: Then and Now. *Prehosp Disaster Med*. 2009 Jun 28;24(3):247–52.
7. Mark W. Jones, Kaighley Brett, Nathaniel Han, Jeffrey S. Cooper, H. Alan Wyatt. Hyperbaric Physics. In: *In StatPearls*. StatPearls Publishing.; 2024.
8. Walls RM., Hockberger RS., Gausche-Hill Marianne, Bakes KM. Air Medical Transport. In: Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 2398–405.
9. Duke M, Tatum D, Sexton K, Stuke L, Robertson R, Sutherland M, et al. When Minutes Fly by: What Is the True “Golden Hour” for Air Care? *Am Surg*. 2018 Jun 1;84(6):862–7.
10. Droogh JM, Smit M, Absalom AR, Ligtenberg JJM, Zijlstra JG. Transferring the critically ill patient: Are we there yet? Vol. 19, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2015.
11. Varon J, Wenker O, Fromm R. Aeromedical Transport: Facts and Fiction. Vol. 1, *The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine*. 1996.
12. Lyng JW, Braithwaite S, Abraham H, Brent CM, Meurer DA, Torres A, et al. Appropriate Air Medical Services Utilization and Recommendations for Integration of Air Medical Services Resources into the EMS System of Care: A Joint Position Statement and Resource Document of NAEMSP, ACEP, and AMPA. *Prehospital Emergency Care*. 2021;25(6):854–73.

13. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ambulans Hava Aracı İşletilmesine Dair Esaslar . Ankara; 2010.
14. Martini A, Boswell S, Faiello R, Toy J. Multidisciplinary Collaboration Within Air Medical Transport: It Takes a Team. *Crit Care Nurs Q.* 2024;47(2):111–8.
15. Taylor CB, Stevenson M, Jan S, Middleton PM, Fitzharris M, Myburgh JA. A systematic review of the costs and benefits of helicopter emergency medical services. *Injury.* 2010 Jan;41(1):10–20.
16. Tintinalli JE., Stapczynski J, Stephan MA, O'John, Yealy DM., Meckler GD., Cline DM. Air Medical Transport. In: Keith C. Stone, Stephen H. Thomas, editors. *Tintinalli's emergency medicine : a comprehensive study guide.* 9th ed. McGraw-Hill Education; 2020. p. 9–13.
17. Stewart KE, Cowan LD, Thompson DM, Sacra JC, Albrecht R. Association of direct helicopter versus ground transport and in-hospital mortality in trauma patients: a propensity score analysis. *Acad Emerg Med.* 2011 Nov;18(11):1208–16.
18. Galvagno SM, Sikorski R, Hirshon JM, Floccare D, Stephens C, Beecher D, et al. Helicopter emergency medical services for adults with major trauma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 15;2015(12):CD009228.
19. Youngquist ST, McIntosh SE, Swanson ER, Barton ED. Air ambulance transport times and advanced cardiac life support interventions during the interfacility transfer of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Prehospital emergency care.* 2010;14(3):292–9.
20. Trojanowski J, MacDonald RD. Safe transport of patients with acute coronary syndrome or cardiogenic shock by skilled air medical crews. *Prehospital emergency care.* 2011;15(2):240–5.
21. Hutton CF, Fleming J, Youngquist S, Hutton KC, Heiser DM, Barton ED. Stroke and Helicopter Emergency Medical Service Transports: An Analysis of 25,332 Patients. *Air Med J.* 2015;34(6):348–56.
22. Wejnarski A, Leszczyński PK, Biadun M, Malm M, Mitura K, Sholokhova D, et al. Characteristics of Helicopter Emergency Medical Services (HEMS) Interventions for Burn Patients-A Four-Year Retrospective Analysis. *J Clin Med.* 2024 Dec 18;13(24):7738.
23. Davis WT, Strilka R, Valdez-Delgado KK, Burkhardt J, Medellin KL, Arana AA, et al. Impact of En Route Critical Care Provider Experience on Lung Protective Ventilation Compliance During Air Transport of Combat Wounded. *Mil Med.* 2024 Aug 19;189(3):129–36.
24. Cabrera AG, Prophan P, Cleves MA, Fiser RT, Schmitz M, Fontenot E, et al. Interhospital transport of children requiring extracorporeal membrane

- oxygenation support for cardiac dysfunction. *Congenit Heart Dis.* 2011;6(3):202–8.
25. Brown JB, Leeper CM, Sperry JL, Peitzman AB, Billiar TR, Gaines BA, et al. Helicopters and injured kids: Improved survival with scene air medical transport in the pediatric trauma population. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016 May;80(5):702–10.
 26. Kaye R, Shewry E, Reid C, Burns B. The obstetric caseload of a physician-based helicopter emergency medical service: case review and recommendations for retrieval physician training. *Emerg Med J.* 2014 Aug;31(8):665–8.
 27. Parrino C, Galvagno SM. Aeromedical Transport for Critically Ill Patients. *Crit Care Clin.* 2024 Jul;40(3):481–95.
 28. Martin TE. Practical aspects of aeromedical transport. Vol. 14, *Current Anaesthesia and Critical Care.* Churchill Livingstone; 2003. p. 141–8.
 29. Fritz CL, Thomas SA, Galvagno SM, Thomas SH. Survival Benefit of Helicopter Scene Response for Patients with an Injury Severity Score of at Least Nine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prehospital emergency care.* 2024;28(6):841–50.
 30. Rzońca P, Gałązkowski R, Wójcik-Fatla A, Panasiuk L, Gotlib J. Missions of the Helicopter Emergency Medical Service in rural and urban areas in Poland - A comparative retrospective analysis. *Ann Agric Environ Med.* 2019 Jun 17;26(2):355–60.
 31. Shirley PJ. Transportation of the critically ill and injured patient. *Hosp Med.* 2000 Jun;61(6):406–10.
 32. Koh CH. Aeromedical Transportation of the Critically Ill Cardiac Patient: Pre-flight Planning and Preparation. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Aug;48(8):101246.
 33. Parrino C, Galvagno SM. Aeromedical Transport for Critically Ill Patients. *Crit Care Clin.* 2024 Jul;40(3):481–95.
 34. Habib FA, Shatz D, Habib AI, Bukur M, Puente I, Catino J, et al. Probable cause in helicopter emergency medical services crashes. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2014 Dec;77(6):989–93.
 35. Shekhar AC, Blumen IJ. Fatal Air Medical Accidents in the United States (2000-2020). *Prehosp Disaster Med.* 2023 Apr 16;38(2):259–63.
 36. Thomson DP, Thomas SH. Guidelines for air medical dispatch. Vol. 7, *Prehospital Emergency Care.* Hanley and Belfus Inc.; 2003. p. 265–71.
 37. Martin Terence, Rodenberg HD. Medicolegal Aspects of Aeromedical Transport. In: *Aeromedical Transportation : a clinical guide.* 2nd ed. London: CRC Press; 2017. p. 265–80.

38. T.C. Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hava Ambulans Hizmetleri Genel Bilgi Notu. Ankara; 2023 May.

BÖLÜM 5

Kabakulak (MUMPS) Enfeksiyonu: Güncel Epidemiyoloji, Klinik Özellikler, Tanı, Tedavi ve Korunma Stratejileri

Serkan Tursun¹ & Ayşegül Alpcan²

¹ Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-3354-6360

² Doç.Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-9447-4263

1. GİRİŞ

Kabakulak, Rubulavirus cinsine ait kabakulak virüsünün neden olduğu, tükürük bezlerinin özellikle de parotis bezinin şişmesi ile karakterize, akut, sistemik bir viral enfeksiyondur. İnsan, virüsün tek doğal konakçısıdır. Hastalık, aşılamanın başlamasından önce tüm dünyada yaygınken, Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) aşısının uygulanmasıyla görülme sıklığı dramatik şekilde azalmıştır (1,2).

Ancak son yıllarda, özellikle aşıyla edinilen bağışıklığın zamanla azalması (waning immunity), aşı kapsayıcılığının bazı bölgelerde düşmesi ve aşı karşıtlığına bağlı toplumsal direnç nedeniyle kabakulak yeniden görülmeye başlamıştır (3,4).

Türkiye’de 2006 yılında ulusal bağışıklama programına dahil edilen KKK aşısı sayesinde vaka sayıları ciddi biçimde düşmüştür. Buna rağmen, Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2024 yılı içinde bildirilen sporadik vakalar ve küçük odaklı salgınlar, özellikle kalabalık yaşam koşullarının olduğu bölgelerde artış göstermiştir (5).

Kabakulak, genellikle çocukluk çağında hafif seyirli olsa da, ergenlik ve erişkin yaşta geçirilen enfeksiyonlarda orşit, menenjit, pankreatit ve sensörinöral işitme kaybı gibi komplikasyonlara neden olabilir (6,7). Bu nedenle, enfeksiyonun patogenezi, epidemiyolojisi, klinik özellikleri, tanı ve korunma yöntemlerinin anlaşılması halk sağlığı açısından kritik önem taşır.

2. ETKEN VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLER

Kabakulak virüsü, Paramyxoviridae ailesine bağlı Rubulavirus cinsinde yer alır. Zarflı, tek sarmallı negatif polariteli RNA virüsüdür. Genomu yaklaşık 15.3 kilobaz uzunluğundadır ve altı ana gen bölgesinden oluşur: N (nükleoprotein), P (fosfoprotein), M (matriks proteini), F (füzyon proteini), HN (hemagglütinin-nöraminidaz proteini) ve L (RNA polimeraz) (8,9).

F ve HN proteinleri, virüsün konak hücreye bağlanması ve hücre zarının füzyonunu sağlar. HN proteini hemagglütinasyon ve nöraminidaz aktiviteleri göstererek virüsün hücreye tutunma ve yayılmasında kilit rol oynar (10).

Virüs monotipiktir, yani antijenik olarak tek tiptir; bu nedenle mevcut aşı suşları teorik olarak tüm dolaşımdaki suşlara karşı koruma sağlamalıdır. Ancak son yıllarda özellikle genotip G suşlarıyla ilişkili salgınlar, aşı suşları (örneğin Jeryl Lynn) ile dolaşımdaki vahşi tipler arasında nötralizasyon farklılıkları olabileceğini düşündürmektedir (11,12).

Moleküler olarak en sık bildirilen suşlar genotip C, D ve G’dir. Türkiye’de yapılan genotip analizlerinde 2019–2024 arasında baskın tipin genotip G olduğu bildirilmiştir (13).

3. PATOGENEZ

Kabakulak virüsü, solunum sekresyonlarıyla bulaşır. Damlacık enfeksiyonu ile nazofarengeal mukozaya ulaştıktan sonra epitel hücrelerinde çoğalır. Yaklaşık 16–18 günlük inkübasyon süresi sonrasında viremi gelişir (14).

Virüs, sistemik dolaşıma geçerek parotis bezleri, testis, pankreas, over, santral sinir sistemi gibi organlara yayılır. Parotis bezinde ödem, epitel nekrozu ve mononükleer hücre infiltrasyonu gelişir (15).

Nörotropik ve epitelyotropik özellikte olan virüs, hedef dokularda immün aracılı inflamasyon ve ödem oluşturur. Bu nedenle menenjit, ensefalit ve orşit gibi komplikasyonlar, doğrudan viral replikasyon kadar immün cevabın şiddetine de bağlıdır (16).

Kazanılan bağışıklık genellikle uzun sürelidir; ancak aşıyla oluşan antikor yanıtı, doğal enfeksiyon sonrası gelişen bağışıklıktan daha düşük seviyededir. Bu durum, waning immunity olarak adlandırılan bağışıklığın zamanla azalmasına yol açar (17).

4. EPİDEMİYOLOJİ

4.1 KÜRESEL DURUM

Kabakulak, 1967 yılında aşının lisanslanmasıyla birlikte küresel ölçekte azalma göstermiştir. ABD’de 1968’de 150.000’den fazla vaka görülürken, 2000 yılında bu sayı 300’ün altına düşmüştür (18). Ancak 2006, 2016 ve 2019 yıllarında özellikle üniversite kampüsleri ve yurtlarda yeniden salgınlar bildirilmiştir (19).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2023 raporuna göre, dünya genelinde bildirilen vaka sayısı **180.000 civarındadır**. Aşı kapsayıcılığı %90’ın altına düştüğü bölgelerde insidans belirgin olarak artmaktadır (1).

4.2 TÜRKİYE’DE EPİDEMİYOLOJİ

Türkiye’de kabakulak bildirimi, bulaşıcı hastalıklar sürveyans sistemi kapsamında izlenmektedir. 2006 yılında KKK aşısının ulusal takvime eklenmesiyle, 2005’te bildirilen yaklaşık 20.000 vaka sayısı 2015’te 1000’in altına, 2024 itibarıyla ise 120’nin altına düşmüştür (5,20).

2023 yılında bildirilen küçük salgınlar genellikle aşısız bireylerin veya tek doz KKK aşıları çocukların bulunduğu topluluklarda görülmüştür. Özellikle İstanbul, Diyarbakır ve Konya illerinde lokal kümelenmeler rapor edilmiştir. Türkiye’de KKK aşısı 12. ay, 48. ay ve ilkokul 1. sınıfta uygulanmaktadır. 2024 verilerine göre kapsayıcılık oranı %96’dır (20).

4.3 AŞI KAPSAYICILIĞI VE BAĞIŞIKLIĞIN AZALMASI

Aşı ile koruyuculuk oranı iki doz sonrası %88–95 arasındadır. Ancak yapılan modellemeler, ikinci dozdan 10–15 yıl sonra antikor titresinin anlamlı şekilde azaldığını göstermektedir (21,22).

Bu nedenle, bazı ülkelerde özellikle ergen ve genç erişkinler için üçüncü doz (“booster”) önerileri gündeme gelmiştir (23).

5. KLİNİK ÖZELLİKLER

5.1 PRODROMAL DÖNEM

Hastalığın başlangıcında **hafif ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji ve iştahsızlık** görülür. Bu dönem 1–2 gün sürer. Parotis şişliği öncesi dönemde nonspesifik bulgular nedeniyle tanı sıklıkla gözden kaçır (24).

5.2 PAROTİT DÖNEMİ

Parotis bezi şişliği ve ağrısı tipiktir. Şişlik genellikle tek taraflı başlar, 24–48 saat içinde bilateral hale gelebilir. Çene hareketleri ağrılıdır, Stensen kanalı eritemli görünür, tükürük akışı azalmıştır (25). Amilaz düzeyi yükselir ve genellikle **s-tipi amilaz** baskındır (26).

Şişlik 5–9 gün içinde geriler. Tekrarlayan parotit nadirdir ancak immün yetmezliği olanlarda görülebilir.

5.3 PAROTİS BEZİ DIŞI TUTULUMU

- **Submandibular ve sublingual bezler** olguların %10–15’inde tutulur.
- **Pankreas tutulumu** %2–5 oranında olup karın ağrısı, bulantı ve lipaz artışıyla seyreder.
- **Testis ve over tutulumu**, özellikle ergenlerde komplikasyon olarak görülür (27).

6. KOMPLİKASYONLAR

6.1 ASEPTİK MENENJİT

Kabakulak komplikasyonlarının en sık görülenidir (%1–10).Parotit öncesinde veya sırasında gelişebilir. BOS’da lenfositik pleositoz saptanır. Prognoz genellikle iyidir (28).

6.2 ORŞİT VE OVERİT

Ergen erkeklerin %20–30’unda görülür. Orşit genellikle tek taraflıdır; ancak %10’a kadar bilateral olabilir. Testis ağrısı, şişlik, ateş ile seyreder. Bilateral orşitte atrofi ve nadiren infertilite gelişebilir (29).Kadınlarda overit ve mastit nadirdir (%1’in altında).

6.3 SENSÖRİNÖRAL İŞİTME KAYBI

Kabakulak sonrası tek taraflı ve kalıcı işitme kaybı görülebilir. Japonya’da yapılan çok merkezli bir araştırmada, 67 kulakta işitme kaybının %94 oranında işitme kaybı görülebilir (30). Türkiye’den bildirilen iki olguda bilateral total işitme kaybı saptanmıştır (31).

6.4 ENSEFALİT

Nadir (%0.1) fakat ciddi komplikasyondur. Bilinç değişikliği, nöbet, kraniyal sinir tutulumu olabilir. Vakaların %1’inden azında kalıcı nörolojik sekel gelişir (32).

6.5 GEBELİKTE ENFEKSİYON

Kabakulak enfeksiyonu konjenital malformasyon riskini artırmaz; ancak ilk trimesterde abortus riskini yükseltir (33).

7. TANI

Tanı çoğunlukla kliniklidir. Ancak aşıllı bireylerde tablo atipik olabilir; bu nedenle laboratuvar doğrulaması önerilir.

7.1 SEROLOJİK TANI

- **IgM antikorları**, semptom başlangıcından 3–5 gün sonra pozitifleşir, 4–6 hafta devam eder.
- **IgG antikorları**, geçmiş enfeksiyon veya bağışıklamayı gösterir (34).
- Aşıllı bireylerde IgM yanıtı zılgı sık görülür; bu durumda **çift serumda dört kat titre artışı** tanı koydurucudur.

7.2 MOLEKÜLER TANI

RT-PCR, özellikle salgın araştırmalarında altın standarttır. Nazofarengeal sürüntü, tükürük, idrar veya BOS örneklerinden virüs RNA’sı saptanabilir (35).

7.3 GÖRÜNTÜLEME

Ultrasonografi, orşit veya pankreatit şüphesinde faydalıdır. Beyin MRG’si ensefalit şüphesinde tanıya yardımcıdır (36).

8. TEDAVİ VE İZLEM

Kabakulak için spesifik antiviral tedavi bulunmamaktadır. Tedavi tamamen destekleyici niteliktedir (37).

Tedavi prensipleri:

- Yatak istirahati
- Yeterli sıvı alımı
- Ağrı ve ateş kontrolü (parasetamol, ibuprofen)

- Asidik gıdalardan kaçınma
- Şişlik için sıcak veya soğuk kompres
- Testis elevasyonu (orşit olgularında)

Steroid kullanımı:

Ağır orşit olgularında kısa süreli düşük doz prednizolon önerilebilir (38).

İzolasyon:

Parotit başlangıcından itibaren **5 gün süreyle izolasyon** gereklidir (39).

9. KORUNMA VE AŞI STRATEJİLERİ

Kabakulak enfeksiyonunun önlenmesinde en etkili yöntem KKK aşısıdır. canlı atenüe aşı olup, Türkiye’de jeryl lynn suşu kullanılmaktadır.

9.1 UYGULAMA ŞEMASI (TÜRKİYE)

1.doz: 12. Ay, 2.doz: 4 yaş 3.doz (rapel): ilkokul 1. sınıf (5–6 yaş) (5,20).

9.2 AŞININ ETKİNLİĞİ

- Tek doz sonrası koruyuculuk: %78
- İki doz sonrası: %88–95
- Aşı sonrası ciddi yan etki oranı <%0.1’dir (40).

9.3 TOPLUM BAĞIŞIKLIĞI

Salgınların önlenmesi için toplum bağışıklığı oranı **%90–95** olmalıdır (41). Bu oran özellikle göçmen popülasyonlar ve aşı tereddüdü olan bölgelerde düşüktür.

10. TÜRKİYE’DE KABAKULAK OLGULARI VE HALK SAĞLIĞI UYGULAMALARI

Türkiye’de kabakulak olguları 2000’li yılların başında yılda on binlerle ifade edilirken, 2024 itibarıyla tek haneli illere inmiştir. 2023–2024 döneminde bildirilen küçük salgınların çoğu okul çağı çocuklarında ve tek doz aşılı bireylerde gözlenmiştir (20).

Sağlık Bakanlığı, temaslı kişilerin 72 saat içinde KKK aşısıyla bağışıklanmasını önermektedir. Ayrıca, sağlık personelinin bağışıklık durumlarının kontrolü, salgınların önlenmesinde kilit stratejidir (42).

11. SONUÇ

Kabakulak, aşıyla önlenabilir olmasına rağmen yeniden önem kazanan bir enfeksiyondur. Aşı kapsayıcılığının sürdürülmesi, booster doz stratejilerinin değerlendirilmesi ve halk sağlığı farkındalığının artırılması hastalığın kontrolünde hayati öneme sahiptir. Çocuk hekimleri ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları, özellikle salgın yönetiminde erken tanı, izolasyon ve bildirim süreçlerinde aktif rol almalıdır.

12. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *Mumps vaccines: WHO position paper*. Wkly Epidemiol Rec. 2020;95(7):89-104.
1. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 14th ed. CDC; 2023.
2. American Academy of Pediatrics. Red Book: Mumps. 2021.
3. Rubin SA, McLean HQ. Mumps virus: pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations. Clin Microbiol Rev. 2020;33(3):e00013-19.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2024.
5. Fine PE, Clarkson JA, Miller E. Herd immunity and the control of mumps in vaccinated populations. Vaccine. 2021;39(2):221-227.
6. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM. Vaccines. 8th ed. Elsevier; 2023.
7. Verstrepen WA, Kestelyn E, et al. Mumps virus and pancreatic beta-cell dysfunction. Front Endocrinol. 2022;13:895412.
8. Azzari C, Resti M, et al. Mumps resurgence: lessons from outbreaks in vaccinated populations. Lancet Infect Dis. 2023;23(5):e172-e182.
9. Eugster MR, Vero M, et al. Mumps orchitis and infertility: clinical outcomes in postpubertal males. Andrology. 2021;9(5):1302-1311.
10. Suzuki M, Kaga K, et al. Sensorineural hearing loss associated with mumps virus infection. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2023;172:111510.
11. LeBaron CW, Barskey AE, et al. Waning immunity to mumps vaccine and implications for outbreaks. J Infect Dis. 2022;226(8):1423-1432.
12. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans Verileri 2024. Ankara; 2024.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report: Mumps, 2023. Stockholm: ECDC; 2024.
14. Lewnard JA, Grad YH. Vaccine waning and mumps reemergence in the post-elimination era. Proc Natl Acad Sci USA. 2022;119(12):e2111439119.
15. Xu W, Zhang Y, et al. Genetic variation in mumps virus isolates during outbreaks in vaccinated populations. Emerg Infect Dis. 2023;29(2):315-324.
16. Hviid A, Rubin SA, Mühlemann K. Mumps. Lancet. 2021;397(10280):932-944.

17. Wallace GS, Barskey AE. Mumps surveillance and epidemiology — United States, 2000–2023. *MMWR*. 2024;73(15):421-428.
18. Dayan GH, Quinlisk MP, et al. Recent resurgence of mumps in vaccinated populations. *N Engl J Med*. 2021;384(9):806-818.
19. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Enfeksiyon Hastalıkları 2024 Yıllık Raporu. Ankara; 2025.
20. Kontio M, Jokinen S, Paunio M, et al. Waning antibody levels and mumps outbreaks in two-dose vaccinees. *Vaccine*. 2021;39(47):6826-6833.
21. Lewnard JA, Grad YH, Mina MJ. Long-term immunity following mumps vaccination: mathematical modeling and seroepidemiology. *J Infect Dis*. 2022;226(5):987-995.
22. Barskey AE, Schmid S, et al. Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for outbreak control. *Clin Infect Dis*. 2022;74(4):679-687.
23. Yüksel A, Kaya E, et al. Clinical spectrum of mumps in vaccinated children: a multicenter Turkish study. *Turk J Pediatr*. 2024;66(3):245-254.
24. Erden S, Yıldız R, et al. Mumps outbreak in a partially immunized population in Turkey, 2023. *J Pediatr Infect*. 2025;19(1):55-63.
25. Yılmaz G, Kara A. Amilaz düzeylerinin tanıdaki önemi: Kabakulak olgularında biyokimyasal parametreler. *Ankara Med J*. 2023;23(4):312-318.
26. Gürbüz M, Duran T, et al. Postpubertal mumps orchitis: a review of 48 cases in Turkey. *Urol J*. 2024;21(2):110-118.
27. Şahin S, Alkan M, et al. Kabakulak menenjit: 12 olguluk klinik değerlendirme. *Turk Arch Pediatr*. 2023;58(6):512-519.
28. Kayaalp L, Arslan E, et al. Mumps meningoencephalitis in a vaccinated child: a case report. *J Infect Public Health*. 2025;18(3):472-475.
29. Tanaka T, Saito H, et al. Hearing outcomes following mumps-associated sensorineural loss. *Otology & Neurotology*. 2024;45(2):119-128.
30. Al-Balasi A, Omer D. Catastrophic bilateral sudden hearing loss due to mumps: report of two cases. *Tr-ENT*. 2023;33(4):128-130.
31. Yüceer S, Ersoy O. Mumps-associated encephalitis: long-term follow-up of Turkish pediatric cases. *Pediatr Neurol*. 2025;152:35-42.
32. Chiappini E, et al. Mumps and pregnancy outcomes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;287:55-62.
33. Eckerle I, Kaiser L. Laboratory diagnosis of mumps virus infection: PCR and serology. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(1):e00145-20.
34. Orba Y, Sasaki M, et al. Detection of mumps virus RNA in cerebrospinal fluid using RT-PCR: implications for diagnosis. *J Clin Virol*. 2023;164:105210.

BÖLÜM 6

Boğmaca (Bordetella pertussis) Enfeksiyonu: Epidemiyoloji, Patogenez, Klinik Seyir, Tanı ve Korunma Yaklaşımları

Ayşegül Alpcan¹ & Serkan Tursun²

¹ Doç.Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-9447-4263

² Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-3354-6360

Giriş ve Tarihçe

Boğmaca (pertussis), *Bordetella pertussis* adlı gram-negatif kokobasilin neden olduğu, oldukça bulaşıcı ve aşıyla önlenabilir bir solunum yolu enfeksiyonudur. Kızamıktan sonra en bulaşıcı hastalıklardan biridir; temel bulaş yolu damlacık yoluyla gerçekleşir (1). Boğmaca terimi, karakteristik “whoop” sesli öksürük krizlerinden türemiştir. Hastalık ilk kez 16. yüzyılda Guillaume de Baillou tarafından tanımlanmış, etken bakteriyel ajanın 1906 yılında Bordet ve Gengou tarafından izole edilmesiyle etyolojik temeli ortaya konmuştur (2). 1940’larda geliştirilen tam hücreli aşı (DTwP) ile küresel insidansta dramatik düşüş yaşanmış, ancak 1990’lardan itibaren aselüler aşılardan (DTaP, Tdap) kullanılmaya başlanmasıyla birlikte hastalık yeniden artış eğilimine girmiştir (3).

Epidemiyoloji ve Küresel Yük

Boğmaca, tüm dünyada yeniden yükseliş gösteren bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü’ne (WHO) göre her yıl yaklaşık 24–30 milyon vaka ve 160.000’e yakın ölüm bildirilmektedir; bunların büyük çoğunluğu 6 aydan küçük bebeklerde görülmektedir (4).

Küresel Eğilimler

Aşılamaya rağmen *B. pertussis* vakaları 3–5 yıllık döngülerle artış göstermektedir. Bağışıklığın zamanla azalması, aselüler aşılardan kısıtlı koruma süresi (yaklaşık 4–6 yıl), aşı suşları ile sirkülasyondaki suşlar arasındaki antijenik farklılıklar ve tanı yöntemlerinin gelişmesi bu artışın başlıca nedenleri arasında sayılmaktadır (5,6). ABD’de 2012 yılında 48.000’in üzerinde vaka rapor edilmiştir; bu sayı 1950’lerden bu yana görülen en yüksek orandır (7). Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) verilerine göre 2023 yılında Avrupa’da doğrulanmış boğmaca vakası sayısı 38.000’i aşmıştır (8).

Türkiye’de Durum

Türkiye’de boğmaca aşısı ilk kez 1937’de uygulamaya girmiştir. 2008 yılından itibaren beşli karma aşı (DaBT-İPA-Hib) kullanılmaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2019 sonrası olgu sayılarında azalma izlenmiş, ancak COVID-19 pandemisi döneminde tanı başvurularının azalması nedeniyle bu düşüşün kısmen bildirim eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (9). 2023 sonrası yeniden artış eğilimi gözlenmektedir.

Etken ve Patogenez

Bakteriyel Özellikler

Bordetella pertussis yalnızca insanda enfeksiyon oluşturan, hareketsiz, kapsülsüz, gram-negatif bir kokobasildir. *B. paraptussis* ve *B. bronchiseptica* ile yakından akrabadır ancak yalnızca *B. pertussis* klasik boğmaca tablosundan sorumludur (10).

Patogenez Basamakları

Enfeksiyonun gelişimi dört ana aşamada gerçekleşir:

1. **Tutunma:** Bakteri, solunum epiteline filamentöz hemaglutinin (FHA), pertaktin (PRN) ve fimbrial adhezinler aracılığıyla bağlanır.
2. **Konak savunmasından kaçış:** Adenilat siklaz toksin (ACT) fagosit fonksiyonlarını baskılar.
3. **Doku hasarı:** Trakeal sitotoksin silyer aktiviteyi inhibe eder, mukosiliyer temizliği bozar.
4. **Sistemik toksisite:** Pertussis toksin (PT), lenfositöz, hipoglisemi ve pulmoner hipertansiyona katkı sağlar (11).

Şekil 1. *B. pertussis* patogenez basamakları (yer tutucu).

Moleküler çalışmalar, son yıllarda aselüler aşı bileşenlerinden biri olan PRN geninde deleksiyonlar geliştiğini göstermiştir (12). Bu mutasyonlar, aşıya karşı bağışıklık yanıtının zayıflamasına ve “vaccine-driven evolution” olarak tanımlanan adaptasyona neden olmaktadır (13).

Bağışıklığın Azalma Mekanizmaları ve Aşı Etkinliği

Tam hücreli (DTwP) aşılar uzun süreli bağışıklık sağlarken, aselüler (DTaP, Tdap) aşılar daha kısa süreli koruma sunar. DTap aşısı sonrası koruyuculuk 5–8 yıl içinde, Tdap sonrası 4–6 yıl içinde azalmaktadır (14). Bağışıklığın azalmasında temel mekanizma, aselüler aşılarda Th1/Th17 yerine Th2 ağırlıklı immün yanıt oluşturmalarıdır. Bu durum mukozal immüniteyi yetersiz kılar ve enfeksiyonun tamamen engellenmesini zorlaştırır (15).

Aşı Tipleri

Tablo 1. Boğmaca aşılarının karşılaştırılması (16–18).

Aşı Tipi	İçerik	Avantaj	Dezavantaj
Tam hücreli (DTwP)	Tüm öldürülmüş hücre	Uzun süreli bağışıklık	Yüksek reaktogenite
Aselüler (DTaP, Tdap)	Saflaştırılmış antijenler (PT, FHA, PRN)	Daha az yan etki	Kısa bağışıklık süresi, antijenik değişim riski

Klinik Özellikler ve Seyir

Boğmaca enfeksiyonu üç klasik evrede seyredir: kataral, paroksizmal ve iyileşme dönemleri (19).

1. **Kataral Evre (1–2 hafta):** Hafif öksürük, burun akıntısı, hafif ateş ve halsizlik ile başlar; en bulaşıcı dönemdir.
2. **Paroksizmal Evre (2–6 hafta):** Tipik “boğmaca öksürüğü”nün görüldüğü evredir. Öksürük atakları sonrası kusma ve “whoop” sesi tipiktir.
3. **İyileşme Evresi (2–4 hafta):** Öksürük sıklığı azalır ancak haftalarca sürebilir.

Komplikasyonlar

- Pnömoni (en sık ölüm nedeni)
- Apne (özellikle süt çocuklarında)
- Konvülsiyon, ensefalopati
- Pulmoner hipertansiyon
- Subkonjonktival hemoraji, kaburga kırığı (şiddetli öksürük ataklarında) (20)

Tanı Yöntemleri

Kültür

Altın standart yöntemdir; ancak duyarlılığı düşüktür ve 7–10 gün sürer. En iyi örnek hastalığın ilk 2 haftasında nazofaringeal sürüntüden alınmalıdır (21).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Günümüzde en sık kullanılan tanı yöntemidir. IS481 ve ptxP gen bölgeleri hedeflenir. Duyarlılığı %90’ın üzerindedir (22).

Seroloji

IgG anti-PT düzeyinin dört kat artışı tanısal değerdedir. Özellikle geç dönemde veya antibiyotik sonrası dönemde yararlıdır (23).

Hematolojik Bulgular

Belirgin **lenfositoz** ($>10.000/\text{mm}^3$) ve lökositoz genellikle tipiktir. Bu bulgu özellikle 3 aydan küçük bebeklerde ağır seyirle ilişkilidir (24).

Ayırıcı Tanı

Boğmaca, uzun süren öksürükle seyreden diğer enfeksiyonlardan ayırt edilmelidir. Özellikle *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Respiratory syncytial virus* (RSV) ve *Parainfluenza* enfeksiyonları benzer bulgular oluşturabilir (25).

Ayırıcı tanıda öksürüğün süresi, ateşin varlığı, radyolojik bulgular ve laboratuvar sonuçları dikkate alınmalıdır.

Tedavi Yaklaşımları

Antibiyotik Tedavisi

Makrolidler tedavinin temelini oluşturur.

- **Azitromisin:** 10 mg/kg/gün (maks. 500 mg) $\times$ 5 gün
- **Klaritromisin:** 15 mg/kg/gün $\times$ 7 gün
- **Eritromisin:** 40–50 mg/kg/gün $\times$ 14 gün (hipertrofik pilor stenozu riski nedeniyle <1 ayda önerilmez) (26).

Antibiyotikler erken dönemde bulaştırıcılığı azaltır, ancak paroksizmal dönemde semptom süresini sınırlı etkiler.

Destek Tedavisi

Hidrasyon, beslenme desteği, oksijenizasyon ve öksürük ataklarını tetikleyici faktörlerden kaçınma önemlidir. Hastalar sakin, uyaransız bir ortamda izlenmelidir (27).

Profilaksi

Yakın temaslılara azitromisin profilaksisi 5 gün süreyle önerilir (28).

Korunma ve Aşılama Stratejileri

Aşılama Takvimi

Türkiye’de uygulanan aşı takvimi:

2., 4., 6. aylarda DaBT-İPA-Hib; 18. ayda rapel doz; 4–6 yaşta DTaP rapeli.

Ergen ve Erişkin Aşılması

Bağışıklığın azalması nedeniyle ergenlerde ve erişkinlerde Tdap rapeli önerilmektedir. ABD CDC, 11–12 yaşta Tdap dozunu zorunlu kılmıştır (29).

Gebelikte Aşılama

Gebelikte 27–36. haftalar arasında Tdap uygulanması, plasental IgG transferiyle yenidoğanı korur. Randomize çalışmalarda neonatal mortaliteyi %90’a kadar azalttığı gösterilmiştir (30,31).

Koza (Cocoon) Stratejisi

Yeni doğanı korumak için ebeveyn ve yakın temaslıların aşılama prensibine dayanır. Ancak uygulamada lojistik zorluklar nedeniyle etkisi sınırlıdır (32).

Özel Durumlar: Yenidoğanda ve Gebelikte Boğmaca

Yenidoğanlarda boğmaca genellikle apne, siyanoz ve beslenme güçlüğüyle seyreder. Tipik öksürük olmayabilir. Yoğun bakım gereksinimi yüksektir ve mortalite %1–3 arasındadır (33).

Gebelerde boğmaca enfeksiyonu genellikle hafif seyirlidir, ancak transplasental bulaşla yenidoğanda ciddi hastalık oluşturabilir. Bu nedenle gebelikte Tdap uygulaması güçlü biçimde önerilmektedir (34).

Küresel ve Ulusal Kontrol Programları

WHO, CDC ve ECDC, boğmaca kontrolü için **yaşam boyu aşılama stratejisi** önermektedir. Ergen ve erişkin rapellerinin yanı sıra gebelikte aşılama ve temaslı profilaksisi programın temel bileşenleridir (35,36).

Türkiye’de Ulusal Aşı Takvimi bu prensiplere uyumludur; ancak erişkin bağışıklamasının izlenmesi ve sağlık çalışanlarının eğitimi halen geliştirilmesi gereken alanlardır (37).

Sonuç ve Öneriler

Boğmaca, aşı ile önlenabilir olmasına rağmen yeniden küresel artış göstermektedir. Bunun başlıca nedenleri arasında aselüler aşıların sınırlı etkinliği, bağışıklığın zamanla azalması ve mikrobiyal adaptasyon yer almaktadır.

Hastalığın kontrolü için:

- Gebelikte Tdap aşısının yaygınlaştırılması,
- Erişkin rapellerinin ulusal takvime eklenmesi,
- Tanı laboratuvarlarının güçlendirilmesi,
- Sağlık çalışanlarının farkındalığının artırılması öncelikli hedefler olmalıdır.

Boğmaca, özellikle bebeklerde ciddi komplikasyonlara yol açabilen, ancak doğru stratejilerle önlenabilir bir enfeksiyon olmaya devam etmektedir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper, 2025.
2. Bordet J, Gengou O. Le microbe de la coqueluche. *Ann Inst Pasteur*. 1906;20:731–741.
3. Cherry JD. The science and fiction of the “resurgence” of pertussis. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20192382.
4. WHO Global Health Observatory. Pertussis annual report, 2024.
5. Mooi FR, van der Maas NAT, De Melker HE. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation. *Clin Infect Dis*. 2023;77(3):476–484.
6. Tan TQ. Recent trends in pertussis epidemiology. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(4):512–524.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis Surveillance, 2024.
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Pertussis Annual Epidemiological Report, 2023.
9. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıklar İstatistikleri, 2024.
10. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of pertussis. *Clin Microbiol Rev*. 2023;36(1):e00012-23.
11. Carbonetti NH. Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: mechanisms of action and roles in disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1025571.
12. Bart MJ et al. Evolutionary changes in *Bordetella pertussis* strains. *Vaccine*. 2023;41(22):3041–3052.
13. Brummelman J et al. Vaccine-driven evolution of *Bordetella pertussis*. *Pathogens*. 2024;13(2):115.
14. Klein NP et al. Waning immunity following acellular pertussis vaccination. *JAMA Pediatr*. 2024;178(2):123–132.
15. Warfel JM, Merkel TJ. Immune mechanisms in pertussis and their relation to vaccine design. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):321–336.
16. Cherry JD, Heininger U. Pertussis vaccines: types, efficacy, and challenges. *Vaccine*. 2024;42(10):1221–1230.
17. Sheridan SL et al. Duration of protection from pertussis vaccines. *Clin Infect Dis*. 2024;78(4):895–903.
18. WHO. Vaccine effectiveness and immunogenicity reports, 2024.
19. Heininger U. Clinical manifestations of pertussis in different age groups. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(8):756–764.

20. Choe YJ. Severe complications of pertussis in infants: global overview. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8(1):14–26.
21. Ebell MH et al. Diagnostic methods for pertussis: updated systematic review. *BMJ Open*. 2023;13:e071453.
22. Kilgore PE et al. PCR-based diagnosis of *Bordetella pertussis*: current trends. *Clin Lab Med*. 2024;44(1):75–88.
23. Lerttrakarnnon P et al. Pertussis serology and immunodiagnostics. *Front Immunol*. 2024;15:1152234.
24. Naidu S, Cherry JD. Hematologic manifestations of pertussis. *J Infect Dis*. 2023;228(6):1147–1154.
25. Kwon H et al. Differential diagnosis of prolonged cough in children. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(2):215–227.
26. CDC. Treatment and chemoprophylaxis of pertussis. Updated 2024.
27. AAP. *Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 33rd ed.
28. ECDC. Post-exposure

BÖLÜM 7

Periodontal Rejeneratif Tedavide Emdogain Kullanımı: Biyolojik Temeller ve Klinik Kanıtlar

Gülbeddin Yalınız¹ & Gurbet Alev Öztaş Şahiner²

¹ Doç.Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-9447-4263

² Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-3354-6360

1.GİRİŞ

Diş gelişimi sırasında Hertwig epitelyal kök kını tarafından salgılanan proteinler, mine matriks proteinleri (MMP) olarak adlandırılmaktadır. Bu proteinler, dişi alveoler kemiğe bağlayan en önemli doku olan asellüler kök sementinin oluşumunda temel rol oynarlar (Lars Hammarström, 1997; HC, 1974; Slavkin, 1976). MMP'ler; %90 oranında amelogeninlerden, geri kalan %10'luk kısmı ise tuftelin, prolin açısından zengin non-amelogeninler ve çeşitli serum proteinlerinden oluşmaktadır (Brookes, Robinson, Kirkham, & Bonass, 1995). Amelogeninler hidrofobiktir ve fizyolojik pH ve vücut sıcaklığında çözünmezler. Çevresel sıcaklığa bağlı olarak farklı boyutlarda kendi kendilerine agregatlar halinde toplanma eğilimi gösterirler (Bartlett et al., 2006; Brookes et al., 1995; Simmer, 1995). Mine matriksinin %90'ını oluşturan amelogeninlerin, diş gelişimi sırasında düzeylerinin artmasının yanında asellüler sement oluşumunda da önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Evrimsel süreçte oldukça korunmuş bir yapıya sahiptir ve farklı türler arasında yalnızca çok küçük farklılıklar gösterir (örneğin, domuz kaynaklı amelogeninler insanlar üzerinde tekrarlı olarak başarıyla kullanılmaktadır) (Brookes et al., 1995; Froum et al., 2004).

Bu gözleme dayanarak, amelogeninlerin periodontal dokuların kaybı sonrasında, gelişim sürecini taklit ederek rejenerasyonu teşvik edebileceği varsayılmıştır. Daha sonraki deneysel ve klinik çalışmalar ise MMP'nin periodontal rejenerasyonu desteklediğine dair kanıtlar sunmuştur (Gestrelius, Andersson, Johansson, et al., 1997; Heijl, 1997; Miron et al., 2016; Tonetti, Pini-Prato, & Cortellini, 1993). Klinik uygulama amacıyla kullanılan mine matriks türevi (EMD), 6 aylık domuzların premolar ve molar diş kronlarının mine matriksinden ekstrakte edilip saflaştırılmış, ardından taşıyıcı madde olarak propilen glikol aljinat (PPGA) ile birleştirilmiştir. Bu işlem sonucunda Emdogain geliştirilmiştir (ilk olarak Biora AB, daha sonra Straumann, günümüzde ise Botiss tarafından üretilmektedir) (Gestrelius, Andersson, Johansson, et al., 1997). PPGA'nın taşıyıcı olarak seçilme nedeni, amelogeninlerin asidik veya bazik ortamlarda ve düşük sıcaklıklarda çözünebilir olmasıdır. Bu nedenle, amelogeninler %6 PPGA içeren pH 3.2'lik bir çözelti içerisinde çözünmektedir. Fizyolojik koşullarda (pH 7.4 ve 35°C'de) ise Emdogain'in viskozitesi azalmakta, PPGA taşıyıcısı birkaç saat içinde ortamdan uzaklaşmakta, ancak amelogeninlerin (EMD'lerin) kök yüzeyi üzerinde yaklaşık 4 haftaya kadar kaldığı gösterilmiştir (Gestrelius, Andersson, Johansson, et al., 1997; Anton Sculean et al., 2002). Bu sayede cerrahi olarak uygulandığında amelogenin agregatları, kök yüzeyinden ayrılmış flebe bağ dokusu hücreleri ile yakın ilişki kurabilmekte, bu da periodontal rejenerasyonun temel bir basamağını oluşturmaktadır (Trombelli & Farina, 2008).

2. EMD'nin Periodontal Rejenerasyondaki Etkileri ve Kanıtlar

2.1. İn vitro çalışmalar

EMD'nin, periodontal ligament (PDL) hücreleri, gingival fibroblastlar ve kemik hücrelerini kapsayan çok sayıda in vitro çalışma ile araştırılmıştır. Bu çalışmalar, EMD'nin fibroblast proliferasyonunu artırdığını, epitelyal hücre proliferasyonunu ise inhibe ettiğini; ayrıca PDL fibroblastlarında protein sentezini ve mineralize nodül oluşumunu desteklediğini göstermiştir (Gestrelus, Andersson, Johansson, et al., 1997; Gestrelus, Andersson, Lidström, Hammarström, & Somerman, 1997). EMD'nin PDL fibroblast proliferasyonunu uyardığını; hücre adezyonu, migrasyonu ve Tip I kollajen ekspresyonu üzerinde ise etkisiz olduğunu göstermiştir (DB, 2003). Ayrıca EMD'nin mitojenik faktörler, transforming growth factor- β (TGF- β) ve BMP ailesine ait büyüme faktörlerini içerebileceği ve bu nedenle periodontal rejenerasyon sırasında fibroblast proliferasyonu ve mineralizasyon üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği öne sürülmüştür (Kawase et al., 2001; Kawase, Okuda, Yoshie, & Burns, 2002; Suzuki et al., 2005).

Diğer bir deneysel çalışmada, epitelyal hücre proliferasyonunu ve PDL fibroblastları tarafından salınan otokrin büyüme faktörlerini inhibe ederek, EMD mezenkimal kök hücrelerin (MSC'ler) proliferasyonunu desteklemektedir (Lyngstadaas, Lundberg, Ekdahl, Andersson, & Gestrelus, 2001; Okubo et al., 2003).

Farklı çalışmalarda, EMD'nin kemik iliği hücrelerinin osteojenik potansiyelini artırdığını ve mineralize nodül oluşumunu desteklediğini, ayrıca MSC'lerin osteoblast ve kondroblast yönünde farklılaşmasını etkilediğini bildirmiştir (Gestrelus, Andersson, Lidström, et al., 1997; Haase & Bartold, 2001; Hoang, Oates, & Cochran, 2000; Lyngstadaas et al., 2001).

İnsan fibroblastları üzerinde yapılan çalışmalar, EMD'nin alkalen fosfataz aktivitesini, fibroblast proliferasyonunu ve bu hücrelerin sementoblast benzeri hücrelere farklılaşmasını uyardığını göstermiştir (Cattaneo et al., 2003). Ayrıca EMD'nin, daha önce hastalıklı kök yüzeylerine fibroblast tutunmasını, hayatta kalmasını ve çoğalmasını olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Davenport et al., 2003). Buna ek olarak, gingival ve periodontal fibroblastlarda çeşitli matris proteinlerine ait mRNA sentezini ve hyalüronan üretimini artırdığı gösterilmiştir; bu etkinin özellikle PDL fibroblastlarında daha belirgin olduğu rapor edilmiştir (Cattaneo et al., 2003; Davenport et al., 2003; Haase & Bartold, 2001; Hoang et al., 2000; Van der Pauw, Everts, & Beertsen, 2002).

İleri düzey in vitro çalışmalar, EMD'nin yara iyileşmesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu ve yara iyileşmesinin erken inflamatuvar fazlarında rol alan çeşitli genler üzerinde inhibitör etkiler gösterirken, onarım ve büyüme ile ilişkili genleri ise uyardığını ortaya koymuştur (Parker & Tonetti, 2004).

Buna ek olarak, EMD ve PGA taşıyıcılarının güçlü antibakteriyel etkilere sahip olduğu, (Anton Sculean, Ausschill, Donos, Brex, & Arweiler, 2001) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia*'nın çoğalmasını inhibe ettiği (Arweiler, Ausschill, Donos, & Sculean, 2002; Newman, Coscia, Jotwani, Iacono, & Cutler, 2003), ancak gram-pozitif bakteriler üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir (Spahr, Villeneuve, Tran, & Pomier-Layrargues, 2001). Öte yandan, *Porphyromonas gingivalis*'in PDL hücreleri üzerindeki EMD etkisini baskıladığı da rapor edilmiştir (Inaba, Kawai, Nakayama, Okahashi, & Amano, 2004).

2.2. Hayvan ve İnsan Çalışmaları

1997 yılında yapılan ilk hayvan ve insan histolojik çalışmalarında, Emdogain uygulaması sonrasında periodontal rejenerasyon elde edildiğine dair kanıtlar sunulmuştur (L Hammarström, Heijl, & Gestrelus, 1997; Heijl, 1997). Hammarström ve arkadaşları, 31 maymunlarda oluşturulan bukkal dehissens modelinde, EMD uygulanan bölgelerde yeni asellüler kök sementi, yeni periodontal ligament (PDL) ve yeni alveoler kemik oluştuğunu göstermişlerdir. Buna karşılık, kontrol bölgelerinde (koronale pozisyonlandırılmış flep ile tedavi edilen alanlarda) iyileşme yalnızca uzun junctional epitel oluşumu ile sınırlı kalmıştır. Ayrıca, EMD ile tedavi edilen alanlarda kök rezorpsiyonu gözlenmezken, kontrol bölgelerinde kök rezorpsiyonunun meydana geldiği rapor edilmiştir (L Hammarström et al., 1997).

Yapılan başka çalışmada, EMD ile periodontal rejenerasyona ilişkin ilk insan histolojik kanıtları da elde edilmiş; deneysel bir defekte, önceden kök yüzeyi debride edilip asitle pürüzlendirildikten sonra EMD uygulanmasının, fonksiyonel yönde yerleşen kollajen liflerine sahip yeni asellüler sement ve yeni alveoler kemik oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (Heijl, 1997). Farklı bir insan histolojik çalışmasında, intrabony defektlerin EMD ile tedavisinde umut verici sonuçlar rapor edilmiştir: incelenen on defekten üçünün tam periodontal rejenerasyon gösterdiği, üçünde yeni sement ve yeni kollajen lifleri ile iyileşme sağlandığı, kalan dört bölgede ise uzun bağlanma epiteli ile iyileştiği gözlenmiştir (Yukna & Mellonig, 2000).

Elde edilen bu bulgular, daha sonra gerçekleştirilen çalışmalarla da desteklenmiştir. Sculean ve arkadaşları, EMD veya yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) uygulanan tek duvarlı intrabony defektler ile sınıf III furkasyon defektlerinde, yeni oluşan PDL içerisinde oksitalan liflerinin (PDL lifleri) geliştiğini, bu liflerin fonksiyonel olarak apiko-oklüzal yönde düzenlendiğini ve yalnızca yeni oluşan sement ile ilişkili bulunduğunu göstermiştir (Anton Sculean, Donos, Reich, Karring, & Brex, 1998).

Başka bir insan histolojik çalışmasında (kronik periodontitisli ve derin intrabony defekli iki hasta), Emdogain uygulamasını takiben 6 aylık iyileşme süreci sonunda yeni sement ve bu semente yerleşmiş kollajen liflerinin oluştuğu,

bir defektte ise yeni alveoler kemik oluşumu izlendiği rapor edilmiştir (Anton Sculean, Chiantella, Windisch, & Donos, 2000).

İnsan immünohistolojik çalışmalarında, EMD'nin kök yüzeylerinde 4 haftaya kadar kalabildiği gösterilmiştir (Anton Sculean et al., 2001; A Sculean et al., 2003). Ayrıca, intrabony defektlerde EMD uygulamasından 2 ila 6 hafta sonra oluşan yeni dokuların, kalın, kollajen açısından zengin ve elektron-dense organik bir yapı sergilediği bildirilmiştir.

Kısmen mineralize kollajenöz matriks içerisinde çok sayıda büyük hücrenin yer aldığı gösterilmiştir (Bosshardt, Sculean, Donos, & Lang, 2006; Bosshardt, Sculean, Windisch, Pjetursson, & Lang, 2005). Dolayısıyla, daha önce kök yüzeyinin düzleştirildiği durumda EMD uygulamasını takiben mineralize yeni bağ dokusu ile hücrel intrinsik lif sementine benzer kemiksi bir dokunun oluşabileceği bildirilmektedir. Buna karşılık, EMD cerrahi uygulanmadan kullanıldığında periodontal rejenerasyon gözlenmemiştir (Anton Sculean, Windisch, Keglevich, & Gera, 2003; St. George, Darbar, & Thomas, 2006). Kaybedilen periodontal dokuların rejenerasyonunda YDR ile EMD'nin kombinasyonunun, EMD veya YDR'nin tek başına uygulanmasına kıyasla ek bir iyileşme sağlayıp sağlamayacağını araştırmak üzere daha ileri çalışmalar yürütülmüştür. Maymunlarda akut fenestrasyon tipi defektler cerrahi olarak oluşturulmuştur. YDR uygulanan defektlerde iyileşme tutarlı şekilde yeni bağ dokusu ataşmanı ve yeni kemik oluşumu ile sonuçlanırken, EMD veya yalnızca koronale pozisyone flep uygulanan bölgelerde periodontal rejenerasyon değişken düzeylerde gözlenmiştir (A Sculean, Donos, Brex, Karring, & Reich, 2000). Bunun ardından, resesyon tipi ve intrabony defektlerde (cerrahi olarak oluşturulup plak birikimine maruz bırakılmış) YDR ve EMD kombinasyonu iki ayrı histolojik çalışmada değerlendirildi (A Sculean et al., 2000; Anton Sculean, Donos, Brex, Reich, & Karring, 2000). Beş aylık iyileşme süresi sonunda, yalnızca EMD uygulanan defektlerde değişken düzeyde periodontal rejenerasyon gözlenirken, membranın açığa çıkmadığı durumlarda YDR uygulanan defektlerde rejenerasyon tutarlı şekilde gerçekleşmiştir. Bununla birlikte, YDR ve EMD kombinasyonunun ek bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir (Anton Sculean, N Donos, et al., 2000).

Maymunlarda mandibular sınıf III furkasyon defektlerinde, YDR ve EMD'nin tek başına veya kombinasyon halinde uygulanması, açık flep debridmanı ile karşılaştırılmıştır (Donos, Sculean, Glavind, Reich, & Karring, 2003). İyileşme, membranın açığa çıkmadığı YDR ve YDR ile birlikte uygulanan EMD bölgelerinde yeni sement (kollajen lifleri içeren) ve yeni kemik oluşumu ile karakterize periodontal rejenerasyonla sonuçlanmıştır (Donos et al., 2003). EMD ile tek başına tedavi edilen bölgelerde farklı derecelerde periodontal rejenerasyon gözlenirken, kontrol bölgelerinde (sadece yeni ataşman ve sınırlı kemik oluşumu) rejenerasyon kısıtlı kalmıştır (Donos et al., 2003). Köpeklerde sınıf II furkasyon

defektlerinde EMD'nin YDR ile birlikte ve tek başına uygulanmasının değerlendirildiği başka bir histomorfometrik çalışmada, EMD'nin tek başına önemli düzeyde periodontal rejenerasyon sağladığı, ancak YDR ile birlikte uygulandığında rejenerasyon üzerinde olumsuz bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Kontrol bölgeleri olan yalnızca açık flep debridmanı uygulanan alanlarda iyileşme, uzun bağlanma epiteli ve sınırlı kemik oluşumu ile sonuçlanmıştır (Regazzini et al., 2004).

EMD'nin ksenogreftlerle birlikte kullanımında periodontal rejenerasyon açısından çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Üç hastada intrabony defektlerin tedavi edildiği bir insan histolojik çalışmasında, bir defekt yalnızca sığır kaynaklı ksenogreftle (SKK) ile iki defekt ise EMD ve SKK kombinasyonu ile tedavi edilmiştir⁴⁴. Altı aylık iyileşme sonrası histolojik analizlerde, tüm dişlerde yeni ataşman (fonksiyonel olarak yönlendirilmiş kollajen lifleri içeren yeni sement) ve yeni kemik oluşumu gözlenmiştir. SKK partikülleri, kök yüzeyiyle veya birbirleriyle temas göstermeksizin, kemiksi doku ile çevrili olarak gözlemlenmiştir (Anton Sculean, Péter Windisch, Tibor Keglevich, Giovanni Carlo Chiantella, et al., 2003).İleri derece intrabony defektleri olan 16 hastada yapılan bir diğer insan histolojik çalışmasında, kök yüzey debridmanı sonrası EMD'nin cerrahi olmayan uygulaması değerlendirilmiş ve test grubunda iyileşmenin, kontrol grubunda (yalnızca kök yüzeyi debridmanı) olduğu gibi periodontal rejenerasyon olmaksızın uzun bağlanma epiteli ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Anton Sculean, Péter Windisch, Tibor Keglevich, & István Gera, 2003). Buna karşın, daha önce hastalıklı ve kök yüzeyi düzeltilmiş alanlarda EMD'nin 4 haftaya kadar tespit edilebildiği gösterilmiştir.

Genel olarak yapılan çalışmalar incelendiğinde, hayvan ve insan histolojik çalışmalarına ait bulgular, periodontal rejeneratif cerrahide cerrahi olarak uygulanan EMD'nin, resesyon tipi ve intrabony defektlerde yeni sement, yeni alveoler kemik ve yeni PDL liflerinin oluşumunu desteklediğini göstermektedir.

3.SONUÇ

Mine matriks türevleri, özellikle amelogenin ağırlıklı Emdogain (EMD), periodontal rejenerasyonda gelişimsel biyolojiyi taklit eden bir yaklaşım sunarak kaybedilen periodontal dokuların yeniden oluşumunu desteklemektedir. İn vitro çalışmalar, EMD'nin periodontal ligament fibroblastlarının proliferasyonunu ve mineralizasyonu artırdığını, öte yandan epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe ederek periodontal iyileşme için gerekli hücresel ortamın oluşumunu kolaylaştırdığını göstermektedir. Ayrıca, büyüme faktörlerinin ekspresyonunu düzenleyerek mezenkimal kök hücrelerin osteojenik farklılaşmasını uyardığı ve yara iyileşmesinin erken inflamatuvar fazında anti-inflamatuvar etki sergilediği bildirilmektedir.

Hayvan ve insan histolojik çalışmalarından elde edilen bulgular, EMD'nin cerrahi olarak uygulandığında yeni kök sementi, yeni periodontal ligament lifleri

ve yeni alveoler kemik oluşumunu desteklediğini güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır. Özellikle intrabony ve furkasyon defektlerinde yeni bağ dokusu ataşmanın oluşabildiği ve liflerin fonksiyonel olarak kök yüzeyine yerleşebildiği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, EMD'nin cerrahi uygulanmaksızın tek başına kullanımı ile periodontal rejenerasyonun gerçekleşmediği, ayrıca yönlendirilmiş doku rejenerasyonu veya ksenogreftlerle kombine kullanımında sonuçların defekt tipine ve klinik koşullara bağlı olarak değişkenlik gösterebildiği dikkat çekmektedir.

Sonuç olarak, EMD periodontal rejenerasyon için biyolojik temelli etkili bir ajan olup, özellikle cerrahi tedavi ile birlikte uygun hasta ve defekt seçiminde başarılı klinik sonuçlar sağlayabilmektedir. Ancak tedavi başarısı; defekt morfolojisi, cerrahi teknik, hastanın periodontal durumu ve postoperatif bakım gibi birçok faktöre bağlı olup, uzun dönem sonuçların değerlendirilmesi ve farklı rejeneratif materyallerle kombine kullanımına yönelik ileri klinik araştırmaların yapılması önem taşımaktadır.

4. KAYNAKLAR

Uncategorized References

- Arweiler, N., Auschill, T., Donos, N., & Sculean, A. (2002). Antibacterial effect of an enamel matrix protein derivative on in vivo dental biofilm vitality. *Clinical Oral Investigations*, 6(4), 205-209.
- Bartlett, J. D., Ganss, B., Goldberg, M., Moradian-Oldak, J., Paine, M. L., Snead, M. L., . . . Zhou, Y. L. (2006). Protein-protein interactions of the developing enamel matrix. *Current topics in developmental biology*, 74, 57-115.
- Bosshardt, D. D., Sculean, A., Donos, N., & Lang, N. P. (2006). Pattern of mineralization after regenerative periodontal therapy with enamel matrix proteins. *European journal of oral sciences*, 114, 225-231.
- Bosshardt, D. D., Sculean, A., Windisch, P., Pjetursson, B. E., & Lang, N. P. (2005). Effects of enamel matrix proteins on tissue formation along the roots of human teeth. *Journal of periodontal research*, 40(2), 158-167.
- Brookes, S., Robinson, C., Kirkham, J., & Bonass, W. (1995). Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Archives of oral biology*, 40(1), 1-14.
- Cattaneo, V., Rota, C., Silvestri, M., Piacentini, C., Forlino, A., Gallanti, A., . . . Cetta, G. (2003). Effect of enamel matrix derivative on human periodontal fibroblasts: proliferation, morphology and root surface colonization. An in vitro study. *Journal of periodontal research*, 38(6), 568-574.
- Davenport, D. R., Mailhot, J., Wataha, J., Billman, M., Sharawy, M., & Shrout, M. (2003). Effects of enamel matrix protein application on the viability, proliferation, and attachment of human periodontal ligament fibroblasts to diseased root surfaces in vitro. *Journal of clinical periodontology*, 30(2), 125-131.
- DB, P. (2003). Enamel matrix derivative associated with insullin like growth factor-1 on periodontal ligament fibrobrasts. *J Dent Res*, 82, B-292.
- Donos, N., Sculean, A., Glavind, L., Reich, E., & Karring, T. (2003). Wound healing of degree III furcation involvements following guided tissue regeneration and/or Emdogain®: a histologic study. *Journal of clinical periodontology*, 30(12), 1061-1068.
- Froum, S., Weinberg, M., Novak, J., Mailhot, J., Mellonig, J., Van Dyke, T., . . . Ciancio, S. (2004). A multicenter study evaluating the sensitization potential of enamel matrix derivative after treatment of two infrabony defects. *Journal of periodontology*, 75(7), 1001-1008.
- Gestrelus, S., Andersson, C., Johansson, A. C., Persson, E., Brodin, A., Rydhag, L., & Hammarström, L. (1997). Formulation of enamel matrix derivative for

- surface coating: kinetics and cell colonization. *Journal of clinical periodontology*, 24(9), 678-684.
- Gestrelus, S., Andersson, C., Lidström, D., Hammarström, L., & Somerman, M. (1997). In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *Journal of clinical periodontology*, 24(9), 685-692.
- Haase, H., & Bartold, P. (2001). Enamel matrix derivative induces matrix synthesis by cultured human periodontal fibroblast cells. *Journal of periodontology*, 72(3), 341-348.
- Hammarström, L. (1997). Enamel matrix, cementum development and regeneration. *Journal of clinical periodontology*, 24(9), 658-668.
- Hammarström, L., Heijl, L., & Gestrelus, S. (1997). Periodontal regeneration in. *J Clin Periodontol*, 24, 669-677.
- HC, S. (1974). Cementum: an epithelial secretory product? *J Dent Res*, 53, 157.
- Heijl, L. (1997). Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. *Journal of clinical periodontology*, 24(9).
- Hoang, A., Oates, T., & Cochran, D. L. (2000). In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. *Journal of periodontology*, 71(8), 1270-1277.
- Inaba, H., Kawai, S., Nakayama, K., Okahashi, N., & Amano, A. (2004). Effect of enamel matrix derivative on periodontal ligament cells in vitro is diminished by Porphyromonas gingivalis. *Journal of periodontology*, 75(6), 858-865.
- Kawase, T., Okuda, K., Momose, M., Kato, Y., Yoshie, H., & Burns, D. M. (2001). Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) rapidly stimulates phosphorylation of the MAP kinase family and nuclear accumulation of smad2 in both oral epithelial and fibroblastic human cells. *Journal of periodontal research*, 36(6), 367-376.
- Kawase, T., Okuda, K., Yoshie, H., & Burns, D. M. (2002). Anti-TGF- β antibody blocks enamel matrix derivative-induced upregulation of p21WAF1/cip1 and prevents its inhibition of human oral epithelial cell proliferation. *Journal of periodontal research*, 37(4), 255-262.
- Lyngstadaas, S. P., Lundberg, E., Ekdahl, H., Andersson, C., & Gestrelus, S. (2001). Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *Journal of clinical periodontology*, 28(2), 181-188.
- Miron, R. J., Sculean, A., Cochran, D. L., Froum, S., Zucchelli, G., Nemcovsky, C., . . . Dard, M. (2016). Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *Journal of clinical periodontology*, 43(8), 668-683.

- Newman, S. A., Coscia, S. A., Jotwani, R., Iacono, V. J., & Cutler, C. W. (2003). Effects of enamel matrix derivative on *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of periodontology*, 74(8), 1191-1195.
- Okubo, K., Kobayashi, M., Takiguchi, T., Takada, T., Ohazama, A., Okamatsu, Y., & Hasegawa, K. (2003). Participation of endogenous IGF-I and TGF- β 1 with enamel matrix derivative-stimulated cell growth in human periodontal ligament cells. *Journal of periodontal research*, 38(1), 1-9.
- Parkar, M. H., & Tonetti, M. (2004). Gene expression profiles of periodontal ligament cells treated with enamel matrix proteins in vitro: analysis using cDNA arrays. *Journal of periodontology*, 75(11), 1539-1546.
- Regazzini, P., Novaes Jr, A. B., De Oliveira, P. T., Palioto, D. B., Taba Jr, M., de Souza, S. L., & Grisi, M. F. (2004). Comparative study of enamel matrix derivative with or without GTR in the treatment of class II furcation lesions in dogs. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 24(5).
- Sculean, A., Auschill, T. M., Donos, N., Brex, M., & Arweiler, N. B. (2001). Effect of an enamel matrix protein derivative (Emdogain®) on ex vivo dental plaque vitality. *Journal of clinical periodontology*, 28(11), 1074-1078.
- Sculean, A., Berakdar, M., Windisch, P., Remberger, K., Donos, N., & Brex, M. (2003). Immunohistochemical investigation on the pattern of vimentin expression in regenerated and intact monkey and human periodontal ligament. *Archives of oral biology*, 48(1), 77-86.
- Sculean, A., Chiantella, G. C., Windisch, P., & Donos, N. (2000). Clinical and Histologic Evaluation of Human Intra-bony Defects Treated with an Enamel Matrix Protein Derivative (Emdogain). *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 20(4).
- Sculean, A., Donos, N., Brex, M., Karring, T., & Reich, E. (2000). Healing of fenestration-type defects following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins: an experimental study in monkeys. *Clinical Oral Investigations*, 4(1), 50-56.
- Sculean, A., Donos, N., Brex, M., Reich, E., & Karring, T. (2000). Treatment of intra-bony defects with guided tissue regeneration and enamel-matrix-proteins: an experimental study in monkeys. *Journal of clinical periodontology*, 27(7), 466-472.
- Sculean, A., Donos, N., Reich, E., Karring, T., & Brex, M. (1998). Regeneration of oxytalan fibres in different types of periodontal defects: a histological study in monkeys. *Journal of periodontal research*, 33(8), 453-459.
- Sculean, A., Windisch, P., Keglevich, T., Chiantella, G. C., Gera, I., & Donos, N. (2003). Clinical and histologic evaluation of human intra-bony defects treated with an enamel matrix protein derivative combined with a bovine-derived

- xenograft. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 23(1).
- Sculean, A., Windisch, P., Keglevich, T., Fabi, B., Lundgren, E., & Lyngstadaas, P. (2002). Presence of an enamel matrix protein derivative on human teeth following periodontal surgery. *Clinical Oral Investigations*, 6(3), 183-187.
- Sculean, A., Windisch, P., Keglevich, T., & Gera, I. (2003). Histologic evaluation of human intrabony defects following non-surgical periodontal therapy with and without application of an enamel matrix protein derivative. *Journal of periodontology*, 74(2), 153-160.
- Simmer, J. P. (1995). Alternative splicing of amelogenins. *Connective tissue research*, 32(1-4), 131-136.
- Slavkin, H. C. (1976). Towards a cellular and molecular understanding of periodontics: Cementogenesis revisited. *Journal of periodontology*, 47(5), 249-255.
- Spahr, L., Villeneuve, J. P., Tran, H. K., & Pomier-Layrargues, G. (2001). Furosemide-induced natriuresis as a test to identify cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology*, 33(1), 28-31.
- St. George, G., Darbar, U., & Thomas, G. (2006). Inflammatory external root resorption following surgical treatment for intra-bony defects: a report of two cases involving Emdogain® and a review of the literature. *Journal of clinical periodontology*, 33(6), 449-454.
- Suzuki, S., Nagano, T., Yamakoshi, Y., Gomi, K., Arai, T., Fukae, M., . . . Oida, S. (2005). Enamel matrix derivative gel stimulates signal transduction of BMP and TGF- β . *Journal of Dental Research*, 84(6), 510-514.
- Tonetti, M. S., Pini-Prato, G., & Cortellini, P. (1993). Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *Journal of periodontology*, 64(10), 934-940.
- Trombelli, L., & Farina, R. (2008). Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. *Journal of clinical periodontology*, 35, 117-135.
- Van der Pauw, M., Everts, V., & Beertsen, W. (2002). Expression of integrins by human periodontal ligament and gingival fibroblasts and their involvement in fibroblast adhesion to enamel matrix-derived proteins. *Journal of periodontal research*, 37(5), 317-323.
- Yukna, R. A., & Mellonig, J. T. (2000). Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *Journal of periodontology*, 71(5), 752-759.

BÖLÜM 8

Ortopedide Lokal Kortikosteroid Enjeksiyon Tedavileri

Murat Mert¹

¹ Doç.Dr, Yenyüzyıl Üniversitesi ,Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-1972-9518

1.GİRİŞ

Sentetik kortikosteroidler lokal anesteziyle birlikte, 70 yıldan uzun bir süredir uygulamaya konulan , serbest elle yada bir görüntüleme eşliğinde uygulanan kas-iskelet sistemi hastalıklarında temel tedavilerden birini oluşturur . Öncelikle sitokin aktivitesini etkileyerek etki gösterirler ve güçlü anti-inflamatuar ajanlardır. Enjeksiyonluk kortikosteroid preparatları çözünür deksametazon gibi yada metilprednizolon , triamsinolon gibi çözünmez ve mikrokristalin süspansiyonlar oluşturabilirler . Lokal anesteziye ise , hastaya konfor sağlamak, yüzeysel dokulara ve işlem sonrası rahatlama sağlamak için enjeksiyon bölgesine eklem içi veya eklem dışı uygulanır.(1)

Lokal kortikosteroid enjeksiyonları, inflamasyon ağrısını azaltacağı ve iyileşmeyi hızlandıracağı varsayımıyla ortopedi pratiğinde yaygın olarak kullanılır. Daha az sıklıkla, kullanımlarının normal onarım yanıtını geciktirebileceği olasılığı dikkate alınır. Kortikosteroidlerle tedavi edilen çok sayıda durum arasında akut spor yaralanmalar, aşırı kullanım sendromları, sinir sıkışması, kemik kistleri ve osteoartrit bulunur. (2)

Kortikosteroidler antiinflamatuar etkiye sahiptir. Genellikle eklem içi, eklem çevresi, tendon çevresi ve ganglion kisti patolojilerinde kullanılırlar. Steroidler kısa süreli rahatlama sağlar ve kalıcı iyileşme için diğer tedavi yöntemlerine ek olarak kullanılmalıdır. Kas-iskelet sistemi patolojilerinde rehabilitasyon tedavisiyle birlikte sıklıkla kullanılırlar. Steroidlerin semptomatik rahatlama sağlaması yaklaşık 48-72 saat sürer ve bu nedenle daha hızlı etki için lokal anesteziyle birlikte kullanılırlar.(1)

Kas-iskelet sistemi müdahalelerinde yaygın olarak kullanılan kortikosteroidler; Triamsinolon asetonid (uzun etkili), metilprednizolon asetat (orta etkili) ve Betametazon'dur (kısa etkili). Triamsinolon eklem içi enjeksiyonlar için tercih edilirken, diğer ikisi yüzeysel doku enjeksiyonlarında kullanılır. İlk enjeksiyondan klinik olarak kabul edilebilir bir yanıt alınırsa tekrarlayan enjeksiyonlar endikedir. Ancak tekrarlayan enjeksiyonlar için belirli bir protokol veya zaman aralığı yoktur.(3)

Uzun süreli, kristalin enjekte edilebilir kortikosteroid süspansiyonları, eklem ve yumuşak doku rahatsızlıklarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır; inflamatuvar hücrelerin ve medyatörlerin lokal infiltrasyonunu azaltarak inflamasyonu azaltırlar. Depo formülasyonları özellikleri bakımından farklılık gösterir. Düşük çözünürlüğe sahip bileşiklerin en uzun etki süresine sahip olduğu düşünülür, ancak yumuşak dokularda kullanıldıklarında doku atrofisine neden olabilirler. Eklem içi kortikosteroidler genellikle osteoartrit ve inflamatuvar artrit tedavisinde kullanılır. Meta-analizler, ağrı ve semptomları azaltmadaki faydalarını doğrulamaktadır. Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonlarının, eklem boşluğunda daralma tespit edilmeden 2 yıla kadar tekrarlı kullanımda 3 ay arayla güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Çeşitli yumuşak doku rahatsızlıklarında

etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Enjeksiyonların uygun yapılması sonuçları etkiler. Enjeksiyon sonrası alevlenme, yüzde kızarma ve cilt ve yağ atrofisi en sık görülen yan etkilerdir. Enjektelerde edilebilir kortikosteroidlerin sistemik komplikasyonları nadirdir.(4)

2.ETKİ MEKANİZMASI

Kortikosteroidler; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkileyerek, anti-inflamatuar, immünosüpresif , anti-proliferatif ve vazokonstriktif etkilere sahiptir. Antiinflamatuar etkisi, inflammatuar mediatörleri bloke ederek ve antiinflamatuar mediatörleri indükleyerek sağlanır.

Kortikosteroid enjeksiyonlarının, kan şekerinde artış, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve hipotalamus-hipofiz aksının baskılanması gibi yan etki potansiyeli bulunmaktadır. Yayınlanmış çalışmalar, yaygın olarak enjektelerde edilen dozlardan daha düşük dozların benzer faydalar sağladığını belirtmektedir.

Ultrason eşliğinde eklem, peritendinöz, bursal ve perinevral olarak,tek başına kortikosteroid enjeksiyonlarından sonraki ağrı kesici etki için yapılan çalışmada. 4. Günde olguların %75'inde ağrı rahatlaması gözlemlenmiştir.

Tek başına lokal anestezipler anında rahatlama sağlarken; kortikosteroidlerin anında başlayan antiinflamatuar etkisi , semptomatik olarak daha sonra ortaya çıkar. Bu durum, farklı etki mekanizmalarıyla ilgilidir. Lokal anestezipler sinir lifi sinyalizasyonunu bloke ederken, kortikosteroidler hücre sinyal yolları ve inflamasyon üzerinde etki eder, ancak bunlar kronik inflammatuar sitokin aktivitesinden kaynaklanan uzun süreli nöronal değişiklikleri değiştirmek için yeterli olmayabilir.Küçük miyelinli sinirler lokal anesteziplerle geçici olarak bloke edilebilirken, kortikosteroidler daha kronik ve daha ileri kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları için yeterli ağrı kesici sağlayamayarak akut ağrıyı kesmez.(5)

Lokal anestezipler ağırlıklı olarak voltaj kapılı iyon kanallarını bloke ederek etki gösterir ve özellikle küçük, miyelinli "hızlı" afferent nöronlarda aksiyon potansiyellerinin yayılmasını önler. Ayrıca, hücre içi kalsiyum depolarının salınımı da dahil olmak üzere kalsiyum bağımlı yolları tetikleyebilen birkaç başka hücresel sinyal yolu daha vardır. Etkilerinin başlama süresi çözünürlüğe, protein bağlanma özellikleri ise etki süresini belirler yani afinitesi ne kadar büyükse, metabolizma için ayrışması ve kan dolaşımına emilmesi o kadar uzun sürer.Bu nedenle, anesteziplerin hızlı bir etki ile birkaç dakika içinde etki ederler. Ancak etkileri yalnızca saatler sürer. Bu arada, kortikosteroidler glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak etki eder.

Çeşitli genlerin transkripsiyonunu değiştirerek, ya doğrudan promotor bölgede transkripsiyonu başlatarak ya da proinflamatuar proteinlerin transkripsiyonu için gerekli yardımcı faktörleri inaktive eder.

Bir çalışma, gen transkripsiyon aktivitesindeki bu ilk adımın tek başına kortikosteroidin bir hücreyle temas ettiği andan itibaren yaklaşık üç saat sürebileceği sonucuna varmıştır. Sitokinlerin hücresel davranışı modüle ettiği ve ağrı sinyallemesinde ve nöronal duyarlılaşmada rol oynadığı iyi gösterilmiştir. Bu nedenle, kortikosteroid ağrı kesicinin başlaması genellikle daha uzun sürer ve ağrı kesicinin süresi aylarla ölçülür.(5)

Amerikan Bölgesel Anestezi ve Ağrı Tıbbı Derneği Yönetim Kurulu tarafından onaylanmış Uygulama kılavuzuna göre, enjeksiyon tekniğinin güvenliğini (landmark rehberliğinde, ultrason veya radyoloji destekli enjeksiyonlar); kortikosteroid eklenmesinin enjekte edilen maddenin (lokal anestezi veya salin) etkinliği üzerindeki etkisini; ve enjeksiyonla ilişkili yan etkileri içerecek şekilde kararlaştırılmıştır.Kullanım alanları;(1) sempatik, periferik sinir blokları ve tetik nokta enjeksiyonları; (2) eklemler; ve (3) nöral, faset, sakroiliak eklemlerdir.(6)

Yetişkin hastalarda periferik sinir blokları, tetik nokta için , enjeksiyon teknikleri için ilgili görüntüleme rehberliğini ve enjeksiyondaki kortikosteroidlerin faydalı rolünü bulunmaktadır. Bu sinir blokları ve kronik ağrı durumlarında yaygın olarak kullanılan kortikosteroid dozları genellikle 40 mg Betametazon dipropiyonat, 20 mg Metilprednizolon ve 40 mg Triamsinolon yaygın olarak kullanılır.(6)

Kortikosteroidler hemen etkili değildir; terapötik faydalarının hissedilmesi genellikle 3 ila 7 gün sürer . Bu nedenle kortikosteroidler genellikle lokal anestezi ile karıştırılarak enjeksiyonun ilk işlem ağrısını azalttıkları varsayımıyla birlikte uygulanır. Bu ilaçların karıştırılması kortikosteroidin etkinliğini etkilemez ve kortikosteroid kristallerinin kümeleşme veya boyut değiştirme eğilimini değiştirmediği bilinmektedir. Bu nedenle birlikte uygulanmalarının güvenli olduğu kabul edilir .

3.LOKAL ANESTEZİKLER VE ETKİLERİ

Sodyum kanallarına bağlanarak sinir iletimini geçici olarak engeller ve lokal anestezi oluştururlar. Kortikosteroid preparatlarında olduğu gibi, yaygın klinik kullanımda olan bir dizi lokal anestezi formülasyonu mevcuttur.

Klinik olarak, etki başlangıcı ve süresi, belirli durumlarda hangisinin kullanılacağını belirlemede temel faktörlerdir. Kas-iskelet sistemi müdahalesinde kullanılan farklı lokal anestezi ilaçları kullanılmaktadır.Genellikle daha etkili ve daha uzun etki süresine sahip olan bupivakain kullanılır; ancak lidokain daha hızlı bir etki başlangıcı gösterir . Son yıllarda, bupivakainin potansiyel kardiyotoksitesi konusunda endişeler ortaya çıkmış ve bu durum diğerlerinin kullanımını arttırmaktadır.

Lokal anestezinin etkisi yalnızca 2-3 saat sürer; bu nedenle, işlem sonrası kortikosteroid alevlenmesini hafifletmez veya kortikosteroidin etkisini

göstermesine kadar geçen süreyi kısaltmaz. Enjeksiyon sonrası alevlenme, saatler içinde gelişen ve 2-3 gün sürebilen lokal bir inflamasyon artışından kaynaklanan ağrı artışıdır . Lokal anestezi uygulaması, solüsyonun asiditesi nedeniyle ağırlı olabilir ve eş zamanlı uygulanmaları sonucunda daha yüksek hacimli enjeksiyonlar yapılır.(1)

Anestezi seçimi, işlemin türüne ve hedeflenen amaca göre yapılır. %2 Lidokain hidroklorür, en sık kullanılan kısa etkili (30-60 dakika) ve hızlı başlangıçlıdır (1-2 dakika). Bupivakain, ropivakain ve levobupivakain, değişken etki süresi ve başlangıçlı diğer alternatif lokal anesteziklerdir. Genellikle daha iyi sonuçlar için 1-2 ml lokal anestezi, kortikosteroidlerle birlikte kullanılır. Bununla birlikte, lidokain içeren bir enjeksiyonun, çözeltinin asiditesi nedeniyle ağırlı olabileceği dikkate alınmalıdır. Asitlik, sodyum bikarbonat ile nötralize edilebilir. (7)

Enjeksiyonda kortikosteroid ve lokal anesteziğin birlikte uygulanması, enjeksiyonun kendisinden kaynaklanan ağrıyı iyileştirmez. Lokal anesteziğin etkileri kısa sürelidir ve işlem sonrası kortikosteroid alevlenmesini hafifletmez veya kortikosteroidin etkisini gösterene kadar geçen süreyi kısaltmaz.(7)

4.KONTRENDİKASYONLAR

Enfeksiyon varlığı, steroid enjeksiyonlarının kullanımı için genel bir kontrendikasyondur . Tendon rüptürü riskinin artması nedeniyle, tendon içine doğrudan enjeksiyonundan kaçınılmalıdır . Aynı tendonun etrafına tekrarlanan enjeksiyonlar da endike değildir. Bağ dokusuna düşük dozda metilprednizolon enjeksiyonunun, enjeksiyondan sonra bir yıla kadar bağ gücü kaybına neden olduğu gösterilmiştir . Kortikosteroid içeren kas-iskelet sistemi enjeksiyonlarından sonra semptomlarda geçici bir alevlenme bildirilmiştir. Ağrı ve şişlik gibi semptomlar 72 saatten fazla devam ederse, steroid enjeksiyonunu takiben enfeksiyondan şüphelenilmelidir . Hipotrofik cilt değişiklikleri veya cilt depigmentasyonu, steroid enjeksiyonlarını zorlaştıran vakaların %1 kadarında, daha yaygın olarak triamsinolon gibi uzun etkili ajanlarla meydana geldiği bildirilmiştir . Değişiklikler genellikle geçicidir ve aşırı enjeksiyon basıncı ve maddenin deri altı dokuya sızmasından kaynaklanabilir. Düşük doz steroid enjeksiyonları eklem kıkırdığını koruyarak inflamatuvar medyatörlerin konsantrasyonunu azaltsa da, kıkırdak metabolizmasının bozulması ve kıkırdak yıkımının artması sonucu kortikosteroidlerin potansiyel zararlı bir etkisi olarak hızlandırılmış kıkırdak yıkımı gösterilmiştir. Plantar fasya yırtılması da kortikosteroid enjeksiyonunu takiben olası bir komplikasyon olarak bildirilmiştir.(8)

5.KOMPLİKASYONLAR

Kas-iskelet sistemi müdahalelerinde komplikasyonlar nadirdir ve ortaya çıktıklarında genellikle küçük, genellikle kısa süreli veya kendiliğinden iyileşen

komplikasyonlardır. Bununla birlikte, önemli komplikasyonların ortaya çıkma potansiyeli mevcuttur ve hem katkıda bulunan mekanizmaların hem de bunların klinik olarak nasıl ortaya çıkabileceğinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, hem komplikasyonların ortaya çıkmasını azaltmak hem de hızlı tanıyı desteklemek için tüm kas-iskelet sistemi radyologları için kritik öneme sahiptir. Ayrıca, kas-iskelet sistemi müdahalelerinde enfeksiyon riski, hızlandırılmış eklem yıkımı gibi potansiyel zararlı eklem sonuçları ve lokal olarak enjekte edilen kortikosteroidlerin yeterince anlaşılmamış ve genellikle hafife alınmış sistemik etkileri gibi daha sık tartışılan ve korkulan komplikasyonlar vardır. Ayrıca, ilaçlara karşı anafilaktik reaksiyonlar gibi son derece nadir ancak acil durum senaryolarını ve işlem sonrası ağrı gibi çok daha yaygın komplikasyonlar da bulunmaktadır. Aseptik tekniğe sıkı sıkıya bağlı kalma ve iğnenin hassas yerleştirilmesi gibi ayrıntılara titizlikle dikkat edilmesinin, komplikasyonların görülme sıklığını azaltmaktadır.(1,7)

Enjeksiyon maddesi seçimi önemlidir ve komplikasyonların hem görülme sıklığını hem de niteliğini etkileyebilir.(1)

Lokal anestezi eklenmesi, solüsyonun asiditesi ve uygulanan hacmin yüksek olması nedeniyle enjeksiyonu daha ağrılı hale getirebilir. Ayrıca, lokal anestezi kullanımı parestezi semptomlarını daha da kötüleştirebilir veya elin bazı kısımlarında paresteziye neden olarak etki süresi boyunca normal fonksiyonu engelleyebilir.(7)

6.ENJEKSİYON TEKNİKLERİ

1-Serbest el enjeksiyonları

Muayenehane ortamında yapılması daha kolaydır.İğnenin doğru yerleştirilmesi ve tecrübe gerektirir.

2-Ultrason eşliğinde enjeksiyonlar

Muayene ve pğliklinikte yapılabilir.Tendon ve eklemlerin eş zamanlı değerlendirilmesine olanak tanır.Enjeksiyon doğruluğu hekimin deneyimine bağlıdır . 114 hastayı içeren bir çalışmada, ağrılı tenosinovitlerde kortikosteroid enjeksiyonlarının ultrason eşliğinde yapılmasının klasik enjeksiyona göre üstün olduğunu ve fonksiyonel, klinik ve US skorlarıyla ölçülen daha iyi kısa vadeli sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir. Bu veriler yatan veya ayakta hastalarda tenosinovit için ultrason kullanımını desteklemektedir.(9)

3-Fluoroskopi yardımcı enjeksiyonlar

Özellikle kontrastlı enjeksiyon kullanılıyorsa, doğru iğne yerleşimi için çok uygundur.

Kontrastlı enjeksiyonların difüzyonu görselleştirilebilir ve eklemler arası iletişimin tanımlanmasına olanak tanır .

4-BT rehberliğinde enjeksiyonlar

Deformitesi olan vakalarda endikedir. 99mTc-HDP tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografinin (SPECT-BT) kullanımı, geleneksel BT ile karşılaştırıldığında enjeksiyonların doğruluğunu artırır.(8)

7.ENDİKASYONLAR

Çeşitli kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarıyla ilişkili ağrı, yaygın bir hasta şikayetidir ve genellikle tedavisi zordur. Oral analjezikler ve fizik tedaviye ek olarak, lokal kortikosteroid enjeksiyonları uzun yıllardır yaygın kullanılmaktadır. (3,9))

Lokal kortikosteroid enjeksiyonları genel olarak aşağıdaki başlıklarda sıralanabilir:

İNTRA-ARTİKÜLER

- Akut inflamatuvar artrit
- Osteoartrit
- Adeziv kapsülit
- Sıkışma sendromları

TENDONLAR VE TENDON KILIFLARI

- Akut tendinitis
- Kronik kalsifik/kalsifik olmayan tendinopatiler
- Kalıcı tendinopati
- Tenosinovit

BURSA VE GANGLİON

- Akut/Kronik bursit
- Peri-artiküler/Peri-meniskal/Peri-labral ganglion kisti

PERİNÖRAL

- Akut ve kronik ağrı yönetimi için periferik sinir blokları
- İnterdigital nöromalar
- Karpal tünel sendromu

İNTRAMUSKULER

- Tendon rüptürü olmayan akut/subakut düşük ila orta dereceli kas yaralanmaları
- Fokal ağrı bölgesi olan kronik yaralanmalar

- Kas içi hematoma

OSTEOARTRİT

Sonuçlar hem kortikosteroidler hem de PRP intraartiküler enjeksiyonları , bilateral diz osteoartriti olan hastalarda ağrı, sertlik ve fonksiyonu altı aya kadar iyileştirmede etkilidir, ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Hafif ve orta şiddette gonartrozda Hyaluronik asit viskosuplementasyon enjeksiyonları faydalıyken, intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonları ise kısa süreli ağrı kesici etki sağlar.(10)

İntraartiküler kortikosteroidler, semptomatik osteoartroz tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır ve güçlü anti-inflamatuar özellikleri ve uygun maliyet-etkinlik profili nedeniyle yaygın bir uygulama olmaya devam etmektedir. Steroid enjeksiyonu genellikle sistemik olarak uygulanan ilaçlara yanıt vermeyen veya farmakolojik tedavileri tolere edemeyen hastalar için geçerlidir. İntraartiküler steroid enjeksiyonu çoğunlukla diz gibi büyük eklemlerin inflamatuvar ve dejeneratif hastalıkları için kullanılır.(1)

KONJENİTAL TORTİKOLİS

Konjenital müsküler tortikolisli çocuklar üzerinde yapılan çalışmada; ultrason eşliğinde kortikosteroid enjeksiyonu ve kombine fizyoterapi ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.(11)

OMUZ İMPİNGEMENT SENDROMU VE ROTATOR KAF TENDİNOPATİ

Omuz ağrısının çok çeşitli nedenleri bulunmaktadır; bunlar arasında ,omuz sıkışma sendromu , rotator manşet yırtıkları, rotator manşet tendinopatisi, akromioklaviküler eklem ve glenohumeral eklem artrit, subakromial bursit ve adheziv kapsülit vardır.(9)

Tedavide;, kortikosteroid enjeksiyonlarının lokal anestezi ile kullanımı , tek başına kullanımı yada nonsteroid antiinflatuar ilaçlara kıyasla daha etkilidir.. Bir hastanın omuz ağrısının etiolojisinin doğru teşhisi ve doğru enjeksiyon tekniği, tatmin edici klinik sonuçlara ulaşmak için önemlidir.(12)

DONUK OMUZ

Donuk omuz için optimal tedavi yaklaşımı konusunda bir fikir birliği yoktur. 202 primer donuk omuz hastasından oluşan çalışmada ; hastalara 3 tedavi yöntemi uygulanmış: manipülasyonla birlikte intraartiküler enjeksiyon (lidokain 100 mg, betametazon 5 mg ve 100 mL serum fizyolojik), sadece intraartiküler enjeksiyon (lidokain 100 mg, betametazon 5 mg ve 100 mL serum fizyolojik) ve lokal steroid ağrı noktasına enjeksiyon (lidokain 100 mg, betametazon 5 mg ve 5 mL serum fizyolojik). 12 aylık takip sonucunda, manipülasyonla birlikte uygulanan intraartiküler enjeksiyon grubunda toplam etkililik oranı %94,6,

intraartiküler enjeksiyon grubunda %90,9 ve lokal steroid ağrı noktası enjeksiyonu grubunda %87,5 olarak bulunmuştur. Her üç prosedür de güvenli ve her düzeydeki sağlık kuruluşunda kullanıma uygun olup birbirine yakın sonuçlar alınabilmektedir.(13)

LATERAL EPİKONDİLİT

Kronik lateral epikondilit , normalde tenisçi dirseği olarak bilinir. Dirseğin lateral yüzündeki ön kol kaslarını birleştiren tendonların inflamasyonudur. Genellikle konservatif tedavi edilir. Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi (ESWRT) ve lokal kortikosteroid enjeksiyonu en sık kullanılan konservatif tedaviler arasındadır. Ayrıca kuru iğneleme ve PRP yararlıdır .(14)

EL VE EL BİLEĞİ HASTALIKLARI

Tetik parmak, De Quervain tenosinoviti ve karpal tünel sendromu, tedavilerinde kortikosteroid enjeksiyonlarının rol oynadığı el ve bilekte ağrılı durumlardır. Tetik parmak, birinci pulley kalınlaşması sonucu ilgili parmakta fleksiyonda kilitlenme, işlev bozukluğu ve ağrıya neden olan bir durumdur . Kortikosteroid enjeksiyonu, %60 ila %92 arasında değişen iyileşme oranlarıyla etkili bir tedavi yöntemidir . De Quervain tenosinoviti, birinci ekstansör kompartıman içindeki tendonların mekanik olarak sıkışması sonucu radyal taraflı bilek ağrısına neden olan bir rahatsızlıktır . Kortikosteroid enjeksiyonlarının %83 oranında iyileşme sağladığı bildirilmiştir . Karpal tünel sendromu, karpal tünel içindeki sinirin sıkışması sonucu eldeki median sinir dağılımında ağrı ve uyuşukluğa neden olur. Kortikosteroid enjeksiyonu hafif ve orta şiddetteki vakalarda kullanılır; ancak şiddetli vakalarda cerrahi müdahale tercih edilir.(7)

TETİK PARMAK

Ortezle immobilize edilmesinin ağrıyı etkili bir şekilde hafiflettiği ve fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. Steroid enjeksiyonlarının etkinliği, etkilenen parmak sayısına ve durumun klinik şiddetine göre değişir. Çoğu hastada en fazla üç tekrarlı steroid enjeksiyonu etkilidir.(15)

EL 1. METAKARPOFALANGEAL EKLEM ARTROZU

Çoğunlukla menopoza sonrası kadınları etkileyen ve yaşam kalitesi ve el işlevselliği üzerinde önemli bir etkiye sahip olan yaygın bir rahatsızlıktır.. eklem içi kortikosteroid enjeksiyonları tedavi seçenekleri arasında kullanılmaktadır.(16)

KARPAL TÜNEL SENDROMU

Ultrason rehberliğinde enjeksiyonlar, fonksiyonel iyileşme ve ağrı fayda sağlanmaktadır.12 yayını içeren literatür çalışmasında; lokal kortikosteroid enjeksiyonunun , Karpal tünel sendromunda fizik tedaviden daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir.(17)

DEQUERVAIN TENOSİNOVİTİ

De Quervain tenosinoviti veya radyal tenosinoviti, bileğin başparmak tarafında, iki başparmak tendonu olan abduktör pollicis longus ve ekstansör pollicis brevis'in hareket kabiliyetinin kısıtlanmasından kaynaklanan ağrı ile karakterizedir. Genellikle aşırı kullanım yaralanmasıdır.

Lokal anestezi ve kortikosteroid ile 2 enjeksiyon sonunda semptomların iyileştiği gözlemlenmiştir.(9)

DEJENERATİF BEL VE FASET ARTROZU

Lomber omurgayı etkileyebilecek farklı durumlar vardır ve bunlar, bazı açılardan dejeneratif artrit, disk hastalığı veya her ikisiyle ilişkili olsalar da, semptomları ve patofizyolojileri bakımından farklılık gösterir. Siyatik veya lomber radikülopati yaygın bir durumdur. Bel ağrısıyla birlikte veya tek başına diz altına yayılan alt ekstremité ağrısı ile karakterizedir ve genellikle dermatomal dağılımda duyuşal nöropatik semptomlara eşlik eder.(9)

Dejeneratif omurga hastalıklarında ; selektif sinir kökü bloğunun , yayılan ağrıyı etkili bir şekilde kontrol altına aldığı ve cerrahi müdahale ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Ancak tekrarlayan enjeksiyonlar kortikosteroid kaynaklı yan etkilere (hiperkortisizm, hiperglisemi veya sıvı tutulumu) neden olabilir. Kortizon enjeksiyonu hyaluronik asit-karboksimetilselüloz enjeksiyonu ile karşılaştıran çalışmada; alt bacak yayılan ağrısı iyileşmesi , fonksiyonel sonuçlar ve yaşam kalitesi düzelmesi için benzer oranlar saptanmıştır.(18)

Lomber faset eklem sendromunun tedavisinde intraartiküler enjeksiyonda otolog PRP ve lokal anestezi ile kortikosteroidin etkililik ve güvenliğini karşılaştıran çalışmada; lomber faset eklem sendromunun tedavisinde , sonuçlar hem PRP hem de lokal anestezi/kortikosteroid, etkili, kolay ve yeterince güvenli olduğunu göstermiştir.(19)

KOKSİKODİNİ

Koksikodini için konservatif tedavi ile lokal anestezi ve kortikosteroid enjeksiyonlu konservatif tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.(20)

SAKROİLİAK DİSFONKSİYON

Konservatif tedaviye yanıt vermeyen , çeşitli etyolojilere bağlı , sakroilak eklem disfonksiyonu nedeniyle, sakroiliak eklem ağrısı olan hastalarda periartiküler kortikosteroid enjeksiyonları, ultrason rehberliğinde veya serbest teknikle yapılabilir. Çoğu vakada ağrı, basit bir tetik nokta enjeksiyonunun yeterli olabileceği posterior ligamentlerden kaynaklanır.

Ultrason rehberliğindeki enjeksiyonlar, kör tekniklere kıyasla daha yüksek doğruluk ve verimlilik göstermektedir. Periartiküler kortikosteroid enjeksiyonu da tek başına lidokain enjeksiyonuna kıyasla daha üstün sonuçlar sağlamaktadır.

Floroskopi rehberliğinde sakroiliak enjeksiyonları hem tanı hem de tedavi açısından farklı sonuçlar gösterebilmektedir.

Kortikosteroid enjeksiyonları kronik sakroiliak osteoartritinde terapötik olabilir, ancak bir yıl içinde en fazla 3 enjeksiyon önerilmektedir. Soğutulmuş radyofrekans nörotomi, eklem içi enjeksiyonlara kıyasla daha üstün ağrı kesici etki sağlar. Bununla birlikte, radyofrekans öncesinde tanıyı doğrulamak için eklem içi enjeksiyon yapılır. (21)

PİRİFORMİS SENDROMU

Piriformis sendromu bel ağrısına neden olan bir rahatsızlıktır. Ultrason eşliğinde enjeksiyon , tanısal blok ve tedavi için popüler bir seçenek haline gelmiştir. Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi (ESWT), kas-iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Lokal kortikosteroid enjeksiyonları ve ESWT'nin priformis sendromu tedavisindeki etkinliğini karşılaştıran 70 hastadan oluşan çalışmada; iyileşme oranında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.(22)

TROKANTERİK BURSİT, İLOTİBİAL BANT SENDROMU

İliotibial bant sendromu yaygın bir aşırı kullanım yaralanmasıdır. Lateral femoral epikondil ile iliotibial bant arasında oluşan aşırı sürtünmeye bağlı inflamatuvar yanıtta kaynaklanır. İlk tedaviler arasında istirahat, anti-inflamatuvar ilaçlar, modaliteler (buz veya ısı), germe, fizik tedavi ve kortizon enjeksiyonu bulunur. (23)

Trokanterik bursit, etkili ve standart bir tedavi protokolü bulunmayan bir hastalıktır. Tüm tedavi edici tedavilere rağmen ağrı çoğu zaman devam eder. Çoğu hastada, sadece lidokain ile birlikte lokal kortikosteroid enjeksiyonları ve ardından fizik tedavi tatmin edici sonuçlar vermektedir.(24)

Meta-analitik çalışmalar, fizik tedavi de dahil olmak üzere konservatif tedaviye dirençli semptomları olan hastalarda iliopsoas enjeksiyonlarının bursit, tendinopati ve snapping gibi çeşitli patolojilerin klinik olarak etkili bir tedavisi olduğunu ve düşük komplikasyon oranına sahip olduğunu göstermektedir.(25)

PES ANSERİNUS BURSİTİ

Sartorius, gracilis ve semitendinosus tendonlarının proksimal tibiaya yapıştığı bursanın inflamasyonudur. Lokal anestezi ve kortizon emjeksiyonları tanı ve tedavi amaçlı kullanılır.(9)

AŞİL TENDİNİTİ

Özellikle sporcularda ve çalışma çağındaki kişilerde en sık görülür.yerlerdir. Aşıl tendinopati vakalarının 1/3'ünde spor ile ilişkilidir . Ağrı, bildirilen ana semptomdur; genellikle kroniktir ve hastaların işini ve günlük yaşamını etkiler. Etiyolojik faktörler arasında ayak deformiteleri, yaş, kortikosteroid kullanımı,

obezite veya florokinolon alımı gibi etkenler vardır. Esas sorumlu etken ise mekanik aşırı yüklenmedir.(26)

Aşıl tendinopatisinde, kortikosteroid içeren ve içermeyen; serum fizyolojik ve lokal anestezi madde içeren yüksek hacimli enjeksiyon etkinliğinin karşılaştırılmasında ; kortikosteroid enjeksiyonunun daha iyi etki gösterdiği saptanmıştır. (27)

AYAK VE AYAK BİLEĞİ

Dejeneratif eklem hastalığı, plantar fasiit ve çeşitli tendinopatiler dahil olmak üzere çeşitli ayak ve ayak bileği yaralanmaları ve patolojileri enjeksiyona uygundur. Ayak ve ayak bileği anatomik noktaları iyi bilmek, kapsamlı bir fizik muayene ve farklı enjeksiyon tekniklerine hakim olmak , farklı patolojilerin tedavisinde şarttır.Tibiotalar eklem enjeksiyonları, ağrının eklem içi ve eklem dışı nedenlerini ayırt etmek için kullanılabilir. (8)

SİNUS TARSİ SENDROMU

Tekrarlayan travmatik yaralanmalardan sonra fibrotik doku kalıntıları ve sinovit birikimi ile karakterize kronik inflamasyona bağlı olarak ayak bileğinin anterolateral tarafında kalıcı ağrı ile karakterizedir. Sinüs tarsi sendromu tedavisinde kortikosteroid ve lokal anestezi enjeksiyon tedavisi etkilidir.(28)

PLANTAR FASİİT

Plantar fasiit, topuk ağrısının tekrarlayıcı bir nedenidir .Sıklıkla kortikosteroid enjeksiyonları ile tedavi edilir. trombositten zengin plazma (PRP) , ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi (ESWTR) ayrıca kullanılır. Kortikosteroid enjeksiyonları ile daha yüksek hasta memnuniyeti sağlanmaktadır.(29)

MORTON NÖROMA

Morton Nöromada lokal anestezi ile birlikte veya tek başına kortikosteroid enjeksiyonları konservatif tedavide kullanılmaktadır. Toplam 590 hastayı meta-analizde; lokal kortikosteroid enjeksiyonunun çok düşük komplikasyon oranıyla iyi sonuçlar veren güvenli bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir. US altında lokal anestezi ile birlikte kortikosteroid uygulandığında referans nokta tekniğine kıyasla sonuçlar daha iyidir . 6,3 mm'den küçük nöromalarda, en iyi endikasyona sahiptir. Ayakkabı modifikasyonları ile perkütan alkolizasyon veya cerrahi gibi daha invaziv prosedürler arasında bir ara tedavi olarak düşünülebilir. En sık görülen komplikasyon, ise cilt depigmentasyonudur.(30)

TETİK NOKTA TEDAVİSİ

Tetik nokta enjeksiyonları, yalnızca palpasyona dayalı olarak veya ultrasonla birlikte gerçekleştirilebilir. Nörovasküler yapıları görüntüleyerek, yüksek riskli dokulara yakın bölgelerde veya daha derin anatomik bölgelerde bulunan tetik

noktalarda ultrason rehberliğinde gerçekleştirilen enjeksiyonları ile daha iyi sonuçlar alınır.(6)

Miyofasyal ağrı sendromu da dahil olmak üzere kas-iskelet sisteminin ağrılı durumları, klinik uygulamada karşılaşılan en önemli kronik sorunlardan bazılarını oluşturur. Miyofasyal tetik nokta, genellikle gergin bir iskelet kası bandında bulunan, sıkıştırıldığında ağrılı olan ve karakteristik yansıyan ağrıya, motor disfonksiyona ve otonomik olaylara yol açabilen aşırı hassas bir noktadır. Tetik noktalar, sprey ve germe, transkutanöz elektrik stimülasyonu, fizik tedavi ve masaj gibi invaziv olmayan yöntemlerle giderilebilir. Miyofasyal tetik noktalar lokal anestezi ve kortikosteroid enjeksiyonları yaygın olarak kullanılmaktadır.(31)

Tetik noktalar, gergin bir iskelet kası bandında bulunan ayrı, fokal, aşırı hassas noktalardır. Lokal ve yansıyan bir şekilde ağrıya neden olurlar ve sıklıkla kronik kas-iskelet sistemi bozukluklarına eşlik ederler. Akut travma veya tekrarlayan mikrotravmalar, kas liflerinde stres gelişimine ve tetik noktaların oluşumuna yol açabilir. Hastalar, etkilenen kaslarda hareket açıklığının azalmasına neden olan bölgesel, kalıcı ağrı yaşayabilirler. Bunlar, boyun, omuzlar ve pelvik kuşak gibi vücut duruşunu korumak için kullanılan kasları içerir. Tetik noktalar ayrıca bacaklarda hareket açıklığının azalması ve bel ağrısı olarak da ortaya çıkabilir. Normalden daha sert kıvamda, aşırı hassas bir kas lifi demetinin veya nodülünün palpasyonu, genellikle bir tetik nokta ile ilişkili fiziksel bulgudur. Tetik noktanın palpasyonu, doğrudan etkilenen bölgede ağrıya neden olur yada ağrının bir referans bölgesine ve lokal bir seğirme tepkisine yayılmasına neden olur. Sprey ve Germe tekniği, ultrasonografi, manipülatif terapi ve enjeksiyon gibi çeşitli yöntemler tetik noktalarını etkisiz hale getirmek için kullanılır. Tetik nokta enjeksiyonunun, tetik noktalarını etkisiz hale getirmek ve semptomların hızla giderilmesini sağlamak için en etkili tedavi yöntemlerinden biri olduğu gösterilmiştir. (32)

FİBROMYALJİ VE MİYOFASYAL AĞRI SENDROMU

Yumuşak doku kaynaklı ağrılı hastalıklar yaygın ve tanısında zorluk çekilen rahatsızlıklardır.. Tanısında anamnez ve fizik muayene önemlidir. Kapsamlı laboratuvar testleri ve radyografiler, bu şikayetleri olan hastaların değerlendirilmesinde o kadar yardımcı değildir. Tedavi, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİF'ler) ve narkotik olmayan analjeziklerden oluşur. Özellikle lokalize rahatsızlıkları olan hastalarda, intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonları etkili ve güvenlidir. İnflamatuvar olmayan bir kas ağrısı sendromu olan fibromiyalji, eklem dışı romatizmanın zorlu bir türüdür. Klinik tablo oldukça karakteristiktir ve hasta genellikle yaygın somatik ağrı ile başvuran 30-60 yaş arası bir kadındır. Hastalar genellikle uyku bozukluğu öyküsü verir, depresyonda olabilirler ve karakteristik hassas bölgeler veya tetik noktalar gösterebilirler. Laboratuvar bulguları normaldir. Tedavi, hastanın rahatlatılmasını, altta yatan

uyku bozukluğunun düşük dozda trisiklik antidepresan ile düzeltilmesini, kas gevşeticiler ve narkotik olmayan analjezikler veya NSAİF'lerle egzersiz programını içerir.(33)

Miyofasyal ağrı sendromu, kas, fasya veya tendinöz insersiyonlarda bulunan miyofasyal tetik noktalarının neden olduğu yaygın bir eklem dışı lokal kas-iskelet sistemi ağrı sendromudur ve kronik ağrı bozukluğu olan kişilerin %95'ine kadarını etkiler. Klinik olarak miyofasyal ağrı sendromu, ağrılı hareket açıklığı kısıtlılığı, sertlik, yansıyan ve otonomik disfonksiyon olarak ortaya çıkabilir. Lokal kortikosteroid ve anesteziik kombinasyonu tedavi seçeneklerinden biridir.(34)

ENTEZİT

Entezit; spondiloartrit , psoriatik artrit ve diğer artritlerde sık görülen bir bulgudur. Entezit en sık topukta lokalize olur, ancak kemiğe herhangi bir entezis yerleştirilmesinde de ortaya çıkabilir. Entezit tanısı konurken ayırıcı tanılar göz önünde bulundurulmalı, mekanik-dejeneratif nedenler ve özellikle fibromiyalji dışlanmalıdır. Entezit için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Steroid olmayan antiromatizmal ilaçlar ve lokal kortikosteroid enjeksiyonları önerilmektedir. (35)

KAYNAKÇA

- 1-Hynes, J. P., & Kavanagh, E. C. (2022). Complications in image-guided musculoskeletal injections. *Skeletal radiology*, 51(11), 2097–2104.
- 2-Fadale, P. D., & Wiggins, M. E. (1994). Corticosteroid Injections: Their Use and Abuse. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2(3), 133–140
- 3- Kumar Sahu A, Rath P, Aggarwal B. Ultrasound-guided injections in musculoskeletal system - An overview. *J Clin Orthop Trauma*. 2019 Jul-Aug;10(4):669-673.
- 4- Cole, B. J., & Schumacher, H. R., Jr (2005). Injectable corticosteroids in modern practice. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 13(1), 37–46
- 5- Cushman, D. M., Knox, J., Kobayashi, J. K., Zarate, M., Wheelwright, J. C., Monson, N., English, J., & Teramoto, M. (2022). Does Anesthetic Relief Correspond to Future Pain Relief?: A Prospective Trial Examining Future Pain Relief for Ultrasound-Guided Corticosteroid-Anesthetic Injections. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 101(11), 1020–1025
- 6- Benzon, H. T., Elmoftý, D., Shankar, H., Rana, M., Chadwick, A. L., Shah, S., Souza, D., Nagpal, A. S., Abdi, S., Rafla, C., Abd-Elsayed, A., Doshi, T. L., Eckmann, M. S., Hoang, T. D., Hunt, C., Pino, C. A., Rivera, J., Schneider, B. J., Stout, A., Stengel, A., ... Shanthanna, H. (2025). Use of corticosteroids for adult chronic pain interventions: sympathetic and peripheral nerve blocks, trigger point injections - guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, the American Society of Interventional Pain Physicians, and the International Pain and Spine Intervention Society. *Regional anesthesia and pain medicine*, rapm-2024-105593. Advance online publication.
- 7- Jones, M., Evans, J., Fullilove, S., Doyle, E., & Gozzard, C. (2021). The SToICAL trial: study protocol for the soft tissue injection of corticosteroid and local anaesthetic trial-a single site, non-inferiority randomised control trial evaluating pain after soft tissue corticosteroid injections with and without local anaesthetic. *Trials*, 22(1), 662.
- 8- de Cesar Netto, C., da Fonseca, L. F., Simeone Nascimento, F., O'Daley, A. E., Tan, E. W., Dein, E. J., Godoy-Santos, A. L., & Schon, L. C. (2018). ^{*}Diagnostic and therapeutic injections of the foot and ankle-An overview. *Foot and ankle surgery : official journal of the European Society of Foot and Ankle Surgeons*, 24(2), 99–106
- 9- Gutierrez, M., Di Matteo, A., Rosemffet, M., Cazenave, T., Rodriguez-Gil, G., Diaz, C. H., Rios, L. V., Zamora, N., Guzman, M.delC., Carrillo, I., Okano,

- T., Salaffi, F., Pineda, C., & Pan-American League against Rheumatisms (PANLAR) Ultrasound Study Group (2016). Short-term efficacy to conventional blind injection versus ultrasound-guided injection of local corticosteroids in tenosynovitis in patients with inflammatory chronic arthritis: A randomized comparative study. *Joint bone spine*, 83(2), 161–166
- 9- Cato R. K. (2016). Indications and Usefulness of Common Injections for Nontraumatic Orthopedic Complaints. *The Medical clinics of North America*, 100(5), 1077–1088.
 - 10- Pretorius, J., Nemat, N., Alsayed, A., Mustafa, A., Hammad, Y., Shaju, T., & Nadeem, S. (2022). Double-Blind Randomized Controlled Trial Comparing Platelet-Rich Plasma With Intra-Articular Corticosteroid Injections in Patients With Bilateral Knee Osteoarthritis. *Cureus*, 14(9), e29744.
 - 11- Zhao, Z., Deng, H., Li, Y., Wang, X., Tang, G., Zeng, Y., Xu, H., Yang, Q., Wu, Z., Li, S., Cui, Z., Feng, G., Fu, G., Tang, S., Xiong, Z., Qiu, X., & Futang Research Center of Pediatric Development(FRCPD) (2023). Experience with the management of 2599 cases of congenital muscular torticollis and a multicenter epidemiological investigation in 17 hospitals in China. *BMC musculoskeletal disorders*, 24(1), 901.
 - 12- Dong, W., Goost, H., Lin, X. B., Burger, C., Paul, C., Wang, Z. L., Zhang, T. Y., Jiang, Z. C., Welle, K., & Kabir, K. (2015). Treatments for shoulder impingement syndrome: a PRISMA systematic review and network meta-analysis. *Medicine*, 94(10), e510
 - 13- Kang, C. W., Wo, H. Y., Wu, L. X., & Yan, Z. K. (2025). A retrospective study on the short-term efficacy of injection and manipulation in primary frozen shoulder. *Medicine*, 104(20), e42310
 - 14- Zhang, L., Zhang, X., Pang, L., Wang, Z., & Jiang, J. (2024). Extracorporeal Shock Wave Therapy Versus Local Corticosteroid Injection for Chronic Lateral Epicondylitis: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Orthopaedic surgery*, 16(11), 2598–2607.
 - 15- Gil, J. A., Hresko, A. M., & Weiss, A. C. (2020). Current Concepts in the Management of Trigger Finger in Adults. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 28(15), e642–e650.
 - 16- Tenti, S., Cheleschi, S., Mondanelli, N., Giannotti, S., & Fioravanti, A. (2021). New Trends in Injection-Based Therapy for Thumb-Base Osteoarthritis: Where Are We and where Are We Going?. *Frontiers in pharmacology*, 12, 637904
 - 17- Mao, B., Li, Y., Yin, Y., Zhang, Z., Li, J., & Fu, W. (2024). Local corticosteroid injection versus physical therapy for the treatment of carpal tunnel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian journal of surgery*, 47(1), 89–99.

- 18- Ko, S., Jun, C., Lee, J. J., & Nam, J. (2021). Comparison of the effects of corticosteroid and hyaluronic acid-carboxymethylcellulose solution on selective nerve root block for lumbar radiculopathy: A prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 21(7), 785–793.
- 19- Wu, J., Zhou, J., Liu, C., Zhang, J., Xiong, W., Lv, Y., Liu, R., Wang, R., Du, Z., Zhang, G., & Liu, Q. (2017). A Prospective Study Comparing Platelet-Rich Plasma and Local Anesthetic (LA)/Corticosteroid in Intra-Articular Injection for the Treatment of Lumbar Facet Joint Syndrome. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 17(7), 914–924.
- 20- Ramsey, M. L., Toohey, J. S., Neidre, A., Stromberg, L. J., & Roberts, D. A. (2003). Coccygodynia: treatment. *Orthopedics*, 26(4), 403–405
- 21- Stretanski, M. F., Gutcho, J., & Hanna, A. (2025). Sacroiliac Joint Injury. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- 22-Fu, Y. S., Shih, K. S., Lin, Y. T., Hsieh, L. F., Liu, Y. F., & Chen, Y. R. (2025). Efficacy of ultrasound-guided piriformis muscle corticosteroid injection versus extracorporeal shockwave therapy in patients with piriformis syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, S0929-6646(25)00036-1. Advance online publication.
- 23- Richards, D. P., Alan Barber, F., & Troop, R. L. (2003). Iliotibial band Z-lengthening. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 19(3), 326–329.
- 24- Nurkovic, J., Jovasevic, L., Konicanin, A., Bajin, Z., Ilic, K. P., Grbovic, V., Skevin, A. J., & Dolicanin, Z. (2016). Treatment of trochanteric bursitis: our experience. *Journal of physical therapy science*, 28(7), 2078–2081.
- 25- Katz, L., Feinberg, G., Kent, V., Quinn, M., Milner, J. D., & Tabaddor, R. (2025). Iliopsoas Injections: A Systematic Review of Patient Outcomes and Progression to Surgery. *JBJS reviews*, 13(1), e24.00162.
- 26- Darrieutort-Laffite, C., Soslowsky, L. J., & Le Goff, B. (2020). Molecular and Structural Effects of Percutaneous Interventions in Chronic Achilles Tendinopathy. *International journal of molecular sciences*, 21(19), 7000.
- 27- Boesen, A. P., Langberg, H., Hansen, R., Malliaras, P., & Boesen, M. I. (2019). High volume injection with and without corticosteroid in chronic midportion achilles tendinopathy. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 29(8), 1223–1231.
- 28- Toy, S., Tuncer, K., Topal, M., & Aydın, A. (2023). Corticosteroid, Platelet-Rich Plasma, and Ozone Injections for Sinus Tarsi Syndrome. *Journal of the*

American Podiatric Medical Association, 113(1), 20-221.
<https://doi.org/10.7547/20-221>

- 29- Seth, I., Bulloch, G., Seth, N., Lower, K., Rodwell, A., Rastogi, A., Gibson, D., & Bedi, H. (2023). The role of corticosteroid injections in treating plantar fasciitis: A systematic review and meta-analysis. *Foot (Edinburgh, Scotland)*, 54, 101970.
- 30- Samaila, E., Colò, G., Rava, A., Negri, S., Valentini, R., Felli, L., & Magnan, B. (2021). Effectiveness of corticosteroid injections in Civinini-Morton's Syndrome: A systematic review. *Foot and ankle surgery : official journal of the European Society of Foot and Ankle Surgeons*, 27(4), 357–365.
- 31- Lavelle ED, Lavelle W, Smith HS. Myofascial trigger points. *Anesthesiol Clin*. 2007 Dec;25(4):841-51, vii-iii. doi: 10.1016/j.anclin.2007.07.003. PMID: 18054148.
- 32- Alvarez DJ, Rockwell PG. Trigger points: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2002 Feb 15;65(4):653-60. PMID: 11871683.
- 33- Reveille J. D. (1997). Soft-tissue rheumatism: diagnosis and treatment. *The American journal of medicine*, 102(1A), 23S–29S.
- 34- Malanga, G. A., & Cruz Colon, E. J. (2010). Myofascial low back pain: a review. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 21(4), 711–724.
- 35- Haibel, H., & Sieper, J. (2015). Enthesitis im Rahmen von Spondyloarthritiden [Enthesitis in connection with spondyloarthritides]. *Der Orthopade*, 44(5), 395–406.

BÖLÜM 9

Palyatif Bakımda Yaşam Modeli Doğrultusunda NANDA, NIC ve NOC Sınıflandırma Sistemi'ne Göre Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu

Meltem Kaya¹

¹ Öğr. Gör., Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Karabük Üniversitesi, ORCID: 0000-0003-4525-2327

Giriş

Palyatif bakım, ciddi hastalık süreci yaşayan bireyler ve ailelerinin semptomlarını hafifletmeyi ve yaşam kalitelerini artırmayı hedefleyen özel bir bakım yaklaşımı olarak kabul edilmektedir (CAPC, 2024; Quinn et al., 2020; Yadav ve et al., 2020). Palyatif bakım, disiplinler arası bir sağlık ekibi tarafından yürütülen, ciddi hastalıkların her yaş ve evresindeki bireylere ve ailelerine bütüncül destek ile semptom yönetimi sağlayan bir bakım hizmetidir (National Consensus Project for Quality Palliative Care, 2018). Kanseri, kalp yetmezliği, demans, son dönem böbrek hastalığı, çocukluk çağı ciddi hastalıkları ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen diğer durumlarda uygulanır. Ayrıca, palyatif bakım temel bir insan hakkı olarak değerlendirilmektedir (Rosa et al., 2021).

Palyatif bakım hemşireliğinin gelişimi, palyatif bakımın genel gelişimiyle paralel bir seyir izlemektedir (Yıldırım, 2017). Palyatif bakım hemşireliğinin temel amacı, hastanın hastalık süreci ve yaşamının son döneminde acısını hafifletmek, aynı zamanda aileyi yas sürecinde destekleyerek her iki tarafın da yaşam kalitesini artırmaktır (Matzo et al., 2015). Hemşireler, ileri evre hastalığı olan bireyler ve aileleriyle diğer sağlık profesyonellerine kıyasla daha fazla zaman geçirmekle birlikte, yaşam sonu bakımın tüm boyutlarında aktif rol almaktadır. Palyatif bakım hemşireleri, bütüncül bakım anlayışı doğrultusunda hastaları ve ailelerini tüm yönleriyle değerlendirmeli, bakım ekibinin gereksinim ve tercihlerini belirlemeli ve bu konuları ekip üyeleriyle paylaşım gerçekleştirmelidirler (Fadıloğlu, 2014).

Bakım verme; hastayı bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirerek gereksinimlerini dikkate alma, bu gereksinimlere uygun bakımın planlanması ve uygulanmasını sağlama sürecidir. Bu süreç, hastanın ihtiyaç duyabileceği tüm alanlarda gerekli desteğin organize edilmesini ve bakım faaliyetlerinin etkin bir şekilde yürütülmesini kapsar (Berman et al., 2008; Aşti ve Karadağ, 2011; Aşti ve Karadağ, 2019). Hemşirelik bakımının sistemli, planlı ve kesintisiz bir biçimde yürütülebilmesi için bakımın hemşirelik süreci yaklaşımı temelinde uygulanması önemlidir (Bayram vd., 2022; Kaya vd., 2010). Hemşireliğe bilimsel bir perspektif kazandırması ve uygulamalara rehberlik etmesi açısından, hemşirelik sürecinin yürütülmesinde standart bir terminolojinin kullanılması önemli bir gerekliliktir (Othman et al., 2020). Standart hemşirelik terminolojilerini barındıran ve kanıta dayalı hemşirelik uygulamalarını destekleyen sınıflama sistemleri arasında; hemşirelik tanımlarını içeren NANDA-I, hemşirelik girişimlerini kapsayan Hemşirelik Müdahaleleri Sınıflaması (NIC) ve hemşirelik bakımının sonuçlarını değerlendiren Hemşirelik Sonuçları Sınıflaması (NOC) en yaygın kullanılan sistemler arasında yer almaktadır (Park, 2014). Bununla birlikte, verilen bakımın bilimsel temellere dayanması, bireyin özelliklerine uygun olması ve tüm gereksinimlerini karşılayabilmesi amacıyla bir hemşirelik modeli ile birlikte yürütülmesi gerekmektedir (Kaya vd., 2010; Park, 2014).

Roper-Logan-Tierney'in Yaşam Aktivitelerine Dayalı Hemşirelik Modeli (Yaşam Modeli), içerdği 12 yaşam aktivitesi aracılığıyla hastayı bütüncül bir yaklaşımla ele alır, bireyin tüm gereksinimlerinin belirlenmesine olanak sağlar ve hemşirelik sürecinin uygulanmasında yol gösterici bir çerçeve sunar (Williams,2015).

Bir üniversite hastanesinin palyatif bakım biriminde yatmakta olan O.D. isimli hastanın yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onamı alınmıştır. Olgu sunumu Yaşam Modeli kullanılarak, NANDA-I, NIC ve NOC sınıflama sistemleri doğrultusunda hemşirelik bakım planı oluşturulmuştur.

Hasta Verileri

Hasta, O.D. 67 yaşında erkek, bekar ve emekli müzik öğretmenidir. İki kız çocuğu vardır ve çocukları evli olup başka şehirlerde yaşamaktadırlar. Sigara ve alkol kullanmamaktadır. Bakıcısı ile beraber yaşamaktadır. Soy geçmişinde anne ve babada Hipertansiyon ve Diyabetes Mellitus bulunmaktadır. Bay O.D., Zona hastalığı, Pnomöni, Timoma Tanıları nedeniyle daha önceden tedavi almıştır. Evde Ecopirin tablet 1x1 kullanmaktadır. Hasta 6 yıl önce öksürük ve göğüs ağrısı şikayetleri için hastaneye gittiğinde çekilen akciğer grafisinde timüs bezinde kitle tespit edilmiştir. Hastaya önce kemoterapi ardından cerrahi operasyon yapılmıştır. Bakıcısı ile beraber yaşayan hasta O. D. lavaboya gitmek istemiştir. Yürürken bir anda dengesini kaybederek düşmüştür. Düştüğü sırada osteoporoz nedeniyle Sağ femur boyun kırığı meydana gelmiştir fakat hasta bunun farkına varmamıştır. Hastaneye gidilmemiştir. Daha sonra hastanın ağrıları artmıştır. Hastanın durumunun kötüleşmesi üzerine ortopedi servisine yatışı yapılarak ameliyat edilmiştir. Hastada beslenme bozukluğu gelişmesi ve dekübit ülseri bulunması nedeniyle palyatif bakım servisine yatışı yapılmıştır.

Laboratuvar değerleri; Hgb: 12,6 g/dl, Hct: %40,7, PLT: 395000/mm³, Na: 139 mmol/L, K: 4.5 mmol/L, Albümin: 2.7 g/dl, LDH:437 U/L, Glikoz:103mg/dl olduğu görülmüştür.

Aldığı tedavi; ANSTA 6X1, Tramoser 100mg amp 1x 1 IV (analjezik), Oksapar 6000 anti-Xa IU/0.6 ml 1x1 s.c.(antikoagulan), Resource Glutamine 100 gr. Şase (Beslenme solüsyonu)

Vital bulguları; Ateş: 36.5 °C, Nabız: 80/dk, Tansiyon: 120/70 mmHg, Solnum: 18/dk, SPO2: %90'dır.

Hastanın Yaşam Modeli'ne Göre Değerlendirilmesi

Hastanın verileri; Roper, Logan ve Tierney'in "Yaşam Modeli doğrultusunda değerlendirilmiş ve yorumlanmıştır.

1- Hastanın Çevresinin Güvenliğini Sağlama ve Sürdürme: Yatak kenarları kaldırılmış ve frenleri kilitlidir. Hastanın odası tek kişilik olup, oda ışıklandırması ve sıcaklığı uygun düzeydedir. Hastanın düşme öyküsü olmamakla

birlikte “İtakî Düşme Riski” değerlendirildiğinde, toplam puanın 22 (yüksek risk) olduğu belirlenmiştir. Hasta kendini yorgun hissettiğini ifade etmiştir. Ayrıca VAS ağrı ölçeğinde ağrı şiddetini 7 olarak belirtmiştir. Hasta da 3. Evre bası yarası mevcuttur. Günlük bakımları ve pansumanları yapılmaktadır. Yatak içinde pozisyon verilmektedir. Hastaya antikoagülan tedavi uygulanmaktadır.

2- İletişim: Hasta yakın gözlüğü kullanıyor. İşitmeyle ilgili sorunu olmayan hasta, yer ve zaman oryantasyonuna sahiptir. Kızı ile telefonda görüştüğünü, fırsat buldukça ziyaretine geldiğini ifade etti.

3- Solunum: Hasta, oda havasında spontane solumakla birlikte, solunum hızı ve derinliği normaldir. Hastanın, öksürük ve sekresyonu bulunmamaktadır.

4- Beslenme: Hasta 54 kilo ve 176 cm uzunluğunda olup BKİ değeri 17,76 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Hasta 1 ayda toplam 10 kilo kaybetmiştir. Kendisini iştahsız ve yorgun hissetmektedir. Herhangi bir diyeti bulunmamaktadır. Oral yoldan beslenebilmektedir. Bakıcısı gelen yemekleri bitiremediğini çok az yediğini söylüyor.

5- Boşaltım: Foley sondası olup, idrarının renk ve miktarı normal özelliktedir. Hasta 3 günde bir defekasyona çıkıyormuş. Hasta bezi kullanıyor.

6- Kişisel Temizlik ve Bakım: Genel vücut temizliği, yatak içerisinde günde bir defa yapılmaktadır. Ödem gözlenmemiştir. Kıyafetleri ve yatak takımları temiz görünüyordu.

7- Vücut Sıcaklığının Kontrolü: Ortamın sıcaklığı ve kıyafet seçimi, hastanın vücut sıcaklığını koruyacak özelliktedir.

8- Hareket: Hasta hareketsiz olup, yatak içerisinde yardımla pozisyon verilmektedir. Hastanın sacrum, sağ ve sol femur başında 3.Evre bası yarası mevcuttur. Hasta ayağa kalkamıyor.

9- Çalışma ve Eğlence: Günlük hayatında müzik dinlemeyi ve söylemeyi çok sevdiğini ifade etmiştir. Hastane sürecinde herhangi bir aktivitesi yok. Hastanın bakıcısı yanında bulunmaktadır.

10- Cinselliğini İfade Etme: Hasta, cinsel kimliğine uygun görünümündedir. O.D. bir kez evlenmiştir ve eşini kaybetmiştir.

11- Uyku: Hasta geceleri ağrıları nedeniyle yeterli uyuyamadığını, uyusa da kesik kesik uyuyabildiğini, kendini yorgun hissettiğini 4-5 saat uyuduğunu, gündüzleri ise gün içinde şekerleme yaptığını ifade etti.

12- Ölüm: Ölümün Allah’tan geldiğini bir gün kendisinin de öleceğini söyledi.

NANDA-I TAKSONOMİ II HEMŞİRELİK TANILARI, NOC ÇIKTILARI VE NIC HEMŞİRELİK GİRİŞİMLERİNE GÖRE BİREYİN HEMŞİRELİK BAKIMI

Hemşirelik Tanısı 1. “Akut Ağrı” (NANDA Alan 12: Konfor, Sınıf 1: Fiziksel Konfor) (Wilkinson ve Barcus, 2018).

Tanımlayıcı özellikler: Hastanın ağrısının olduğunu ifade etmesi, VAS ağrı ölçeğine 7 demesi

Etiyolojik faktörler: Hastanın osteoporoza bağlı Sağ femur boyun kırığının olması ve opere edilmesi

NIC girişimi

Ağrı yönetimi

Analjezik uygulanması

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Ağrı yönetimi):

- Ağrının yerini, özelliğini, başlangıcını/süresini, sıklığını, niteliğini, yoğunluğunu ya da şiddetini ve ağrıyı artıran faktörleri içeren kapsamlı bir değerlendirme yapılacaktır

- Hastaya dikkatli bir analjezik bakımı sağlanacaktır

- Hastanın ağrı hakkındaki bilgi ve inançları incelenecektir

- Ağrıyı hafifleten nonfarmakolojik yöntemlerden bahsedilecektir

- Ağrı hafifletme yöntemlerini seçerken, hastanın bu yönteme katılma istekliliğini göz önünde bulundurulacaktır

- Ağrılı aktiviteler öncesi, sonrası ve sırasında; ağrı meydana gelmeden önce diğer ağrı hafifletme yöntemleri ile nonfarmakolojik yöntemlerin kullanımı öğretiler (Ackley, Ladwig ve Makic, 2019; Wilkinson ve Barcus, 2018).

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Analjezik uygulanması):

- Tanımlanan/reçete edilen analjeziğin adı, dozu ve sıklığı tıbbi istemden kontrol edilecektir

- İlaç alerjisi öyküsü kontrol edilecektir

- Hastanın ağrısının geçip geçmediği kontrol edilecektir

Beklenen hasta sonuçları (NOC): Hastanın ağrısının azaldığını ifade etmesi, VAS ölçeğinde belirtilen ağrı şiddetinin 5'nin altına inmesi

Hemşirelik Tanısı 2. “Düşme Riski” (NANDA Alanı 11: Güvenlik/Korunma, Sınıf 2: Fiziksel Yaralanma) (Wilkinson ve Barcus, 2018)

Risk faktörleri: İtaki Düşme Ölçeği puanı 22 (yüksek riskli) olmasına ve sağ femur boyun kırığı nedeniyle geçirilen cerrahi operasyona bağlı

NIC girişimi

Çevre yönetimi: güvenlik

Düşmeyi önleme

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Çevre yönetimi: güvenlik)

- Tehlikeleri ve riskleri en aza indirmek için çevre düzenlenecek
- Hasta her gün düşme riski açısından değerlendirilecek
- Yatak kenarlıklarının kalkık olmasına dikkat edilecek
- Yatağın frenlerinin kapalı olduğundan emin olunacak

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Düşmeyi önleme)

- Yataktan düşmelerin önlenmesi için gerekli şekilde uygun uzunluk ve yükseklikte yatak kenarları kullanılacak
- Düşme riskini artırabilecek ilaç yan etkilerini en aza indirmek için diğer sağlık ekibi üyeleri ile iş birliği yapılacaktır
- Bakıcısına düşmeyi önlemek için neler yapması gerektiği öğretilecek (Ackley, Ladwig ve Makic, 2019; Wilkinson ve Barcus, 2018).

Beklenen hasta sonuçları (NOC): Hastada düşmenin gözlenmemesi.

Hemşirelik Tanısı 3. “Doku Bütünlüğünde Bozulma” (NANDA Alanı 11: Güvenlik/Korunma, Sınıf 2: Fiziksel Yaralanma) (Wilkinson ve Barcus, 2018)

Tanımlayıcı özellikler: 3. Evre dekübit ülserinin olması

Etiyolojik faktörler: Hareketsizliğe bağlı

NIC girişimi

Basınç yönetimi

Yara Bakımı

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Basınç Yönetimi)

- Basınç azaltıcı destek yüzey kullanılacak
- Günlük deri değerlendirilmesi yapılacaktır
- Kemik çıkıntıları üzerindeki dokulara masaj yapılmayacak, ovulmayacak
- Hastanın pozisyonu sık değiştirilecek
- Dekübit ülserine gaita bulaşması önleneyecek

- Ağrı değerlendirilecek
- Protein, mineral ve vitamin açısından zengin yiyecekler için diyetisyenle iş birliği yapılacaktır

- Uygun bakım ürünleri ile vücut bakımı yapılacaktır

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Yara bakımı)

- Hastanın her gün dekübit ülseri değerlendirilecek
- Hekimin order ettiği ajanlar ile yara bakımı verilecek
- Bakıcısına doku bütünlüğünün korunmasına ve yara bakımına yönelik eğitim verilecek

Beklenen hasta sonuçları (NOC): Doku bütünlüğünün devamının sağlanması.

Hemşirelik Tanısı 4. “Fiziksel Mobilitede Bozulma” (NANDA Alan 11: Aktivite/Dinlenme, Sınıf 2: Aktivite/Egzersiz) (Wilkinson ve Barcus, 2018).

Tanımlayıcı özellikler: Hastanın mobilize olamaması

Etiyolojik faktörler: Fraktür ağrısına, yorgunluğa bağlı

NIC girişimi

Vücut mekaniğini geliştirme

Ağrı yönetimi

Egzersiz tedavisi

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Vücut mekaniğini geliştirme)

- Vücudu kullanımı ve hareket için en uygun duruş, omurganın yapısı ve işlevi konusunda hasta bilgilendirilecek

- Herhangi bir fiziksel aktiviteyi gerçekleştirirken yaralanmaları önlemek için duruş ve vücut mekaniğini nasıl kullanılabileceği konusunda hasta bilgilendirilecek

- Hareket yardımcıları ve güvenli hasta taşıma ile bağlantılı olarak vücut mekaniği ilkeleri kullanılacak

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Ağrı yönetimi)

- Ağrısının azaltılması ya da hafifletilmesi sağlanacak

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Egzersiz tedavisi)

- Günde 4 kez ROM egzersizleri yaptırılacak
- Egzersizler hastanın kendisini yorgun hissetmediği ve ağrısının olmadığı zamanlara planlanacak

Beklenen hasta sonuçları (NOC): Hastanın destekle ayağa kalkması ve mobilize olması.

Hemşirelik Tanısı 5. “Dengesiz Beslenme: Beden Gereksiniminden Az Beslenme” (NANDA Alan 2: (NANDA 1: Besin Alımı) (Wilkinson ve Barcus, 2018).

Tanımlayıcı özellikler: Hastanın son bir ayda 10 kilo vermesi, serum albümin düzeyinin düşük olması, yorgunluğa bağlı

Etiyolojik faktörler: İştahsızlık

NIC girişimi

Beslenme Durumu

Bilgi: Sağlıklı Beslenme

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Beslenme Durumu)

- Hastanın günlük besin tüketim durumunun ve malnutrisyon belirti ve bulgularının (kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı, kusma, yorgunluk, güçsüzlük,) değerlendirilecek

- Besin gereksinimlerinin karşılanması için diyetisyen ile iş birliği içinde uygun kalorili, proteinli ve vitaminli beslenmenin planlanması sağlanacak

- Hastanın yemek sırasında yorgunluğu azaltmak için öğünlerden önce dinlenme periyotları planlanacak

- Yemek yediği ortamda istenmeyen kokuların olmamasına dikkat edilecek

- Yemek öncesi ağız bakımı verilecek

- Hastanın sevdiği gıdalar öğrenilecek

- Hastanın günlük sıvı tüketiminin izlenmesi; hidrasyon durumunun (mukoz membran, nabız ve ortostatik hipotansiyon vb.) izlenmesi yapılacaktır

- Serum albümin düzeyi takip edilecek

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Bilgi: Sağlıklı Beslenme)

- Az ve sık beslenmesi; iyi çiğnemesi, acı, baharatlı aşırı yağlı yiyeceklerden kaçınılması gibi konularda bilgi verilecek

- Hasta ve bakıcısına beslenmenin önemi hakkında bilgi verilecek

Beklenen hasta sonuçları (NOC): Hastanın günlük metabolik gereksinimlerine uygun olarak beslenmesi, kilo değişikliklerinin olmaması

Hemşirelik Tanısı 6. “Kanama Riski” (NANDA Alan 11: Güvenlik/Koruma, Sınıf 2: Fiziksel Yaralanma) (Wilkinson ve Barcus, 2018).

Risk faktörleri: Hastanın antikoagülan tedavi görmesi

NIC girişimi

Kanama önlemleri

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Kanama önlemleri)

- Hasta kanama yönünden izlenecek
- Kanamaya neden olabilecek travmalardan hasta korunacak
- Hayati bulguları, özellikle kan basıncı ve nabızı takip edilecek,
- Hemogloblin ve hematokrit değerleri izlenecek,
- Hastanın bakıcısına bilgi verilecek
- Hasta travmalardan korunacak
- Ağız bakımında yumuşak diş fırçası kullanılacak

Beklenen hasta sonuçları (NOC): Hastada kanama belirti ve bulgularının gözlenmemesi.

Hemşirelik Tanısı 7. “Enfeksiyon Riski” (NANDA Alan 11: Güvenlik/Korunma, Sınıf 1: Enfeksiyon) (Wilkinson ve Barcus, 2018).

Risk faktörleri: Dükübit ülserinin olması, hastanede bulunma, üriner katarizasyonunun olması, invaziv işlemlerin uygulanması

NIC girişimi

Enfeksiyon kontrolü

Tüp bakımı: Üriner kateter

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Enfeksiyon kontrolü)

- Enfeksiyon belirti ve bulguları izlenecek.
- Odanın havalandırılması sağlanacak
- Enfeksiyon belirti ve bulgularını destekleyen laboratuvar bulguları izlenecek.

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Enfeksiyondan Korunma)

- Hastanın bakıcısına el yıkamanın önemi anlatılacak
- Girişimlerde aseptik tekniklere dikkat edilecek
- Bakıcısına enfeksiyon belirti ve bulguları öğretilecek
- Besin alımına dikkat edilecek, protein ve karbonhidrat alımı desteklenecek
- Dekübit ülseri pansumanında steril olunacak

- Yatak yararındaki enfeksiyon belirti ve bulguları takip edilecek
- Dekübit ülserindeki iyileşme süreci izlenecek

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Tüp bakımı: Üriner kateter)

- Üriner drenaj sistemini kapalı, steril ve tıkanmamış olması sağlanacak
- Drenaj torbasının yerleşiminin mesane seviyesinin altında olduğundan emin olunacak

- İdrar torbalarını gelen idrarı boşaltmak veya ölçmek için eğik konuma getirmemeye dikkat edilecek

- Üriner kateter sisteminin açıklığı sürdürülecek
- Meatustaki üriner kateterin dış çevresi temizlenecek
- Düzenli aralıklarla çevre ve cilt alanı temizlenecek
- Üriner drenajın özellikler takip edilecek
- Tüm hasta transportlarından önce drenaj torbası boşaltılacak
- Hastanın bakıcısına üriner katerizasyonun temizliği öğretilecek

Beklenen hasta sonuçları (NOC): Hastada lokal ve sistemik enfeksiyon belirtilerinin (ateş, yara yeri akıntısı vb.) gözlenmemesi.

Hemşirelik Tanısı 8. “Uyku Örüntüsünde Bozulma” (NANDA Alan 4: Aktivite/Dinlenme, Sınıf 1: Uyku/Dinlenme) (Wilkinson ve Barcus, 2018).

Tanımlayıcı özellikler: Hastanın uyuyamadığını ve yeterince dinlenemediğini ifade etmesi

Etiyolojik faktörler: Hastanın ağrısına, ortamdaki gürültülere bağlı

NIC girişimi

Çevre yönetimi: rahatlık

Uykunun güçlendirilmesi

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Çevre yönetimi: rahatlık)

- Dinlenme süresi için izin verilecek ve gereksiz kesintiler önlenerek
- Sakin ve destekleyici çevre/ortam oluşturulacak
- Güvenli ve temiz bir çevre/ortamın devam etmesi sağlanacak
- Nemli pansuman, tüpün pozisyonu, kırışık yatak çarşafı ve çevresel irritanlar gibi rahatsızlığa neden olan kaynaklar belirlenecek
- Sakin ve loş bir ortam oluşturulacak
- Hastaya rahat edebileceği bir pozisyon verilecek

Hemşirelik Girişimleri (NIC): (Uykunun güçlendirilmesi)

- Hastanın uyku/aktivite örüntüsü belirlenecek
- Bakımı, hastanın uyku/uyanıklık döngüsüne uygun şekilde planlanacak
- Hastanın ilaçlarının uyku örüntüsü üzerine etkileri belirlenecek
- Hastanın uyku örüntüsü izlenir ve uykuyu kesintiye uğratan fiziksel veya psikolojik durumlara dikkat edilecek
- Uykuyu geliştirmek için ortam düzenlenecek
- Bakım aktiviteleri gruplandırılarak uyandırma sıklığını en aza indirilir, en az 90 dk'lık uyku döngüsü sağlanacak
- Hekim istemine uygun analjezik tedavisi uygulanacak
- Uyumadan önce rahatlamasını sağlayacak müzik açılacak ve dinletilecek
- İlaç uygulaması programı/saatleri hastanın uyku/uyanıklık döngüsü desteklenecek şekilde düzenlenecek

Beklenen hasta sonuçları (NOC): Hastanın kesintisiz 6 saat uyuduğunu ve dinlendiğini ifade etmesi.

Hemşirelik Tanısı 9. “Kullanmama Sendromu”, Hastanın Hareketsizliği ile İlişkili (NANDA Alan 4: Aktivite/Dinlenme, Sınıf 2: Aktivite-egzersiz) (Wilkinson ve Barcus, 2018).

Hemşirelik Girişimleri:

- Hareketsizlikten kaynaklanan komplikasyonların olup olmadığı takip edilecek
- Hastanın sık pozisyon değişimi sağlanacak (mümkünse bir saatte bir)
- Her pozisyon değişiminde eritem ve soyulmalar değerlendirilecek
- Var olan basınç yaralarının bakımı yapılacaktır
- ROM egzersizleri yaptırılacaktır
- Hastanın korkusu ile yüzleşmesi sağlanacaktır
- Gerekirse bir psikolog ile görüşmesi sağlanacaktır

Beklenen hasta sonuçları:

- Deri-doku bütünlüğü sağlanacaktır
- Bağırsak, mesane ve böbrek fonksiyonları normal sınırlar içinde olacaktır.

Sonuç ve Öneriler

Hasta verilerinin model esas alınarak toplanması, hastanın durumunun kapsamlı bir biçimde değerlendirilmesine ve derinlemesine analiz edilmesine olanak sağlamıştır. Model ve taksonominin kullanılması, sürecin düzenli ve planlı bir biçimde yürütülmesine katkı sağlamış ve hemşirelik bakımına yön verici bir rol üstlenmiştir. Hastanın gereksinimlerine göre NIC sınıflama sisteminden uygun olan girişimler belirlenmiş ve NOC çıktıları ifade edilmiştir. Hemşirelik bakım planlarında hastalara uygun olan hemşirelik modellerinin ve NIC, NOC sınıflama sistemlerinin kullanılması bakımın kalitesinin artmasını ve bütüncül bakımı sağlayacağı için önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Aşti, T., Karadağ, A (2011) Klinik Uygulama Becerileri ve Yöntemleri (çev: Perry, AG., Potter PA. Elsevier Mosby.) Adana. Adana Nobel Kitapevi.
- Aşti, T., Karadağ, A (2019) Hemşirelik Esasları- Hemşirelik Bilimi ve Sanatı. İstanbul. Akademi Kitapevi.
- Bayram, A., Çolak, Z., Yılmaz, T. Ö., Özsaban, A., & Öztürk, H. (2022). Yaşam aktivitelerine dayalı hemşirelik modeli doğrultusunda NANDA, NOC ve NIC sınıflama sistemleri ile verilen hemşirelik bakımı: COVID-19 olgu örneği.
- Berman, A., Snyder, S. J., Kozier, B., Erb, G. (2008) Kozier and Erb's Fundamentals of Nursing Concept, Process And Practice. 8th. Edition. New Jersey. Pearson International Edition.
- Center to Advance Palliative Care, 2024.Center to Advance Palliative Care. America's readiness to meet the needs of people with serious illness: Serious illness scorecard <https://www.capc.org/report-card/>
- Fadıloğlu, Ç. (2014). Kanserli hastada palyatif bakım. In G. Can (Ed.), Onkoloji hemşireliği (1. baskı, ss. 989–1004). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Kaya, N., Babadağ, K., Kaçar, G. Y., & Uygur, E. (2010). Hemşirelerin hemşirelik model/kuramlarını, hemşirelik sürecini ve sınıflama sistemlerini bilme ve uygulama durumları. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, 3(3), 24-33.
- Matzo, M., Sherman, D. W., & Metheny, T. (2015). The inter professional practice of palliative care nursing. Palliative Care Nursing: Quality Care to the End of Life, 4.
- National Consensus Project for Quality Palliative Care, 2018.National Consensus Project for Quality Palliative Care Clinical practice guidelines for quality palliative care (4th ed.), National Coalition for Hospice and Palliative Care, Richmond, VA (2018) <https://www.nationalcoalitionhpc.org/ncp>
- Othman, E. H., Shatnawi, F., Alrajabi, O., & Alshraideh, J. A. (2020). Reporting nursing interventions classification and nursing outcomes classification in nursing research: A systematic review. International Journal of Nursing Knowledge, 31(1), 19-36.
- Park, H. (2014). Identifying core NANDA-I nursing diagnoses, NIC interventions, NOC outcomes, and NNN linkages for heart failure. International journal of nursing knowledge, 25(1), 30-38.
- Quinn, K. L., Shurrah, M., Gitau, K., Kavalieratos, D., Isenberg, S. R., Stall, N. M., ... & Bell, C. M. (2020). Association of receipt of palliative care interventions with health care use, quality of life, and symptom burden among adults with

- chronic noncancer illness: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 324(14), 1439-1450.
- Rosa, W. E., Ferrell, B. R., & Mason, D. J. (2021, April). Integration of palliative care into all serious illness care as a human right. In *JAMA Health Forum* (Vol. 2, No. 4, pp. e211099-e211099). American Medical Association.
- Wilkinson, J. ve Barcus, L. (2018). *Pearson Hemşirelik Tanıları El Kitabı*. Kapucu S., Akyar İ., Korkmaz F. (Çev.). 11. Baskı. Ankara: Pelikan Yayınevi.
- Williams, B. C. (2015). The Roper-Logan-Tierney model of nursing: A framework to complement the nursing process. *Nursing2025*, 45(3), 24-26.
- Yadav, S., Heller, I. W., Schaefer, N., Salloum, R. G., Kittelson, S. M., Wilkie, D. J., & Huo, J. (2020). The health care cost of palliative care for cancer patients: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*, 28(10), 4561-4573.
- Yıldırım, Y. (2017). Palyatif bakımda hemşirelik çalışmaları. *Türkiye Klinikleri Anesthesiology Reanimation-Special Topics*, 10(1), 49-56.

BÖLÜM 10

Diabetes Mellitus'un Nöral Dokular Üzerindeki Morfolojik Etkileri

Derya Çınar¹ & Hatice Kübra Koç Topcuoğlu²

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Karabük Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Fizyoterapi Programı, Karabük, Türkiye.

ORCID ID: 0000-0003-2481-9507

² Öğretim Görevlisi, Karabük Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Dişçilik Hizmetleri Bölümü, Ağız ve Diş Sağlığı Programı, Karabük, Türkiye.

ORCID ID: 0000-0002-7214-5407

GİRİŞ

Diabetes mellitus, dünya genelinde en yaygın endokrin hastalıktır ve dünya nüfusunun %6,1'ini etkilemektedir (Zhou vd., 2016).

Tip 1 (insulin bağımlı DM) (Care, 2015) ve Tip 2 (insüline bağımlı olmayan DM), en sık görülen DM çeşitleridir.

Tip 1 diyabet genellikle erken yaşta teşhis edilir ve beyin gelişimi üzerinde etkileri olabilir. Kronik hiperglisemi ve mikrovasküler komplikasyonlar hem tip 1 hem de tip 2 diyabette yaygın olan önemli risk faktörleridir. Tip 2 diyabet genellikle daha ileri yaşlarda teşhis edilir ve sıklıkla obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilidir; bunların hepsi beyin üzerinde olumsuz etkiye sahip olabilir. Tip 1 DM pankreas β hücrelerinin yıkımı nedeniyle genellikle mutlak insülin eksikliğinin görüldüğü kronik bir otoimmün hastalıktır (Kantarova vd., 2015). Tip 2 DM ise, periferik insülin direncinin ve/veya azalan insülin sekresyonunun görüldüğü tiptir (Kaur & Joyner, 2019).

Zamanla kontrol edilemeyen hiperglisemi; diyabetik retinopati, nöropati ve nefropati dahil olmak üzere makroanjyopati ve diyabetik mikroanjyopati gibi vasküler komplikasyonlara yol açar (Spauwen vd., 2013).

Dünyanın birçok ülkesinde diyabet; kalp-damar hastalıkları, böbrek yetmezliği, görme kaybı ve alt ekstremité amputasyonlarının başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, diyabetin kendisi kadar yol açtığı komplikasyonlar da önemli bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir. Diyabet tanısı konan hastalarının yaklaşık yarısında, tanı konulduğu anda diyabete bağlı bir komplikasyonun mevcut olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabetli bireylerde erken ölümlerin büyük bir bölümü kardiyovasküler komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Yapılan son araştırmalar, bu tür komplikasyonların özellikle hastalığın ilk teşhis edildiği andan itibaren kan şekeri kontrolü sağlanamayan kişilerde daha sık görüldüğünü göstermektedir (Chowdhury vd., 2014).

Diyabet, bireylerin yaşam süresinde yaklaşık %10 ile %30 arasında bir kısalmaya neden olmaktadır. Bu durumun en önemli sebebi, diyabetin oluşturduğu çeşitli komplikasyonlardır. Diyabette ortaya çıkan komplikasyonlar genel olarak iki ana başlık altında incelenir: akut komplikasyonlar ve kronik komplikasyonlar. Kronik komplikasyonlar, kendi içinde makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Diyabetin akut komplikasyonları arasında ise; diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar koma, hipoglisemi ve enfeksiyonlar yer alır (Ullah vd., 2015).

Hipoglisemi, genellikle insülin veya oral antidiyabetik ilaçların yan etkisiyle ortaya çıkan en sık metabolik bozukluktur. Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar koma ise özellikle tip 1 diyabetlilerde görülmekle birlikte, ağır enfeksiyon, travma veya kardiyovasküler hastalık durumlarında tip 2 diyabetlilerde de

gelişebilmektedir. Laktik asidoz ise yüksek ölüm riski nedeniyle diyabetin en ciddi akut komplikasyonlarından biridir (Wolfsdorf vd., 2014).

Diyabetin kronik mikrovasküler komplikasyonları; diyabetik nefropati, nöropati ve retinopatidir. Kronik makrovasküler komplikasyonlar, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, inme, diyabetik ayak ve diyabetik ensefalopati gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (Wolfsdorf vd., 2014).

Diabetes mellitus (DM), inme de dahil olmak üzere kardiyovasküler olaylar için önemli bir risk faktörüdür. Ek olarak, DM'li hastalar akut iskemik inme geçirirlerse, yalnızca daha şiddetli inme yaşamakla kalmaz, aynı zamanda daha kötü bir sonuca da sahip olurlar (Els vd., 2002). İnme sonrası DM hastalarında morbidite ve mortalite artar (Candelise vd., 1985). Hastaneye yatışta hiperglisemi de şiddetli inme ve kötü sonuçlarla ilişkilidir (Capes vd., 2001). Hiperglisemi, zayıf glisemik kontrol ve insülin direnci ile birlikte akut büyük damar tıkanıklığı ve reperfüzyonu olan hastalarda, temsili bir klinik iskemi-reperfüzyon durumu olan hastalarda zararlı olabilir (Els vd., 2002).

DİYABETİN BEYİN DOKULARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Tip 2 diabet mellitus (T2DM) her zaman anormal kan şekeri seviyeleriyle karakterize edilir; bu fenomen, insülinin etkisi ve salgılanması arasındaki genel işlev bozukluğundan kaynaklanır. Bu işlev bozukluğu, pankreas adacıklarının β hücreleri tarafından insülin salgılanmasının (β hücresi işlev bozukluğu) yanı sıra insülinin karaciğer, yağ dokusu ve kas gibi insüline duyarlı dokular üzerindeki etkisinin vücutta normal şekilde çalışmaması anlamına gelir (insülin direnci) (Stumvoll vd., 2005). İnsülin direnci, insülinin hedef dokularda ve hücrelerde çalışma biçimini etkileyerek, kan plazmasında çok fazla glikozun dolaştığı ve T2DM'yi karakterize eden bir durum olan hiperglisemi olarak bilinen iyi bilinen olguya yol açar (Stumvoll vd., 2005). T2DM ayrıca, bunama ve AD riskinin %45-90 oranında artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Ott vd., 1999).

Son yıllarda, AD'nin beyin-spesifik bir DM formu (tip 3 diyabet) olabileceğini öne süren bulguların birikmesiyle (De la Monte & Wands, 2008), periferik sinir sistemi ve organlarında β -amiloid ve tau proteininin rolüne ve ayrıca insülin direncini indüklemekteki rolüne artan bir ilgi olmuştur (Jarosz-Griffiths vd., 2016). Çalışmalar, AD ve T2DM'nin oksidatif stres, insülin sinyal bozukluğu, mitokondriyal disfonksiyon, nöroinflamasyon, ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE'ler) ve metabolik sendrom gibi insülin direnciyle ilişkili birçok ortak patofizyolojik mekanizmayı paylaştığını göstermiştir. Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) insülin konsantrasyonundaki artış ilk olarak Margolis ve Altszuler (Margolis & Altszuler, 1967) tarafından fareler üzerinde deneysel olarak doğrulanmıştır. Beyindeki en yüksek insülin yüzdesi, pankreas periferik nöral insülininden elde edilmektedir. İnsülinin beyne girmesi, esas olarak kan-beyin bariyerinin (BBB) kılcal endotel hücreleri boyunca seçici bir taşıma yoluyla gerçekleşir (Banks vd., 2012) ve bu durumun DM, obezite, inflamasyon ve kan

trigliserit seviyeleri gibi risk faktörlerinden etkilendiği görülmektedir (Banks vd., 2012).

İnsülin, gıda alımının, vücut ağırlığının, yeme alışkanlıklarının ve enerji homeostazının düzenlenmesiyle ilgili olarak beyinde birçok önemli işlevi yerine getirir (Banks vd., 2012). Ayrıca nörotransmitterleri ve özellikle reseptörlerinin yoğunluğunu etkilediği ve uzun süreli hafıza geliştirme (LTP) ve uzun süreli hafıza baskılama (LTD) düzenleyicisi olarak da görev yaptığı görülmektedir (Banks vd., 2012).

Daha önceleri, beyindeki insülinin ana kaynağının periferik kökenli olduğuna inanılıyordu; ancak bugün beynin kendi insülinini üretip üretmediğine dair çeşitli hipotezler ortaya atılmaktadır (Blázquez, Velázquez, Hurtado-Carneiro, & Ruiz-Albusac, 2014).

Diyabetin kendisi de beyni doğrudan etkileyebilir (Meneilly vd., 1993). Diyabet, bilişsel işlevlerde azalma ve beyin yapısında değişikliklerle ilişkilidir. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli kişilerde, nöropsikolojik testlerle ölçülen bilişsel işlevlerde diyabetli olmayan kontrollere kıyasla hafif ila orta düzeyde azalmalar olduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabet (T2DM) ayrıca %50 oranında artmış demans riskiyle ilişkilendirilmiştir (Moheet, Mangia, & Seaquist, 2015). Ayrıca bu hastalarda demans ve Alzheimer hastalığı (AD) geliştirme açısından daha büyük risk altındadır ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük bilişsel performans sergiledikleri bildirilmiştir (Moheet vd., 2015). Son araştırmalar, T2DM'nin doğal yaşlanmayla ilişkilendirilenden daha hızlı bir bilişsel gerilemeye yol açtığını ileri sürmüştür (Moheet vd., 2015).

İlginçtir ki, diyabetin beyin üzerinde 100 yıldan uzun süredir etkisi olduğu bilinmektedir. 20. yüzyılın başlarında, araştırmacılar ve klinisyenler diyabetli kişilerin sıklıkla zayıf hafıza ve dikkatten şikâyet ettiklerini fark ettiler. 1922'de Mile vd. (Miles & Root, 1922) diyabetli kişilerin hafıza ve dikkati inceleyen bilişsel görevlerde kötü performans gösterdiğini belirtti. Diyabetik ensefalopati terimi, diyabetin merkezi sinir sistemiyle ilişkili komplikasyonlarını tanımlamak için 1950'de ortaya atıldı (Dejong, 1950). Fonksiyonel serebral bozukluk ve merkezi nöropati gibi diğer terimler de diyabetle ilişkili bilişsel işlev bozukluğunu tanımlamak için literatürde kullanıldı. Mijnhout vd. diyabetle ilişkili hafif ila orta dereceli bilişsel işlev azalmalarını tanımlamak için diyabetle ilişkili bilişsel gerileme (DACD) terimini önerdiler.

Tip 1 diyabet genellikle erken yaşta teşhis edilir ve beyin gelişimi üzerinde etkileri olabilir. Kronik hiperglisemi ve mikrovasküler komplikasyonlar hem tip 1 hem de tip 2 diyabette yaygın olan önemli risk faktörleridir. Tip 2 diyabet genellikle daha ileri yaşlarda teşhis edilir ve sıklıkla obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilidir; bunların hepsi beyin üzerinde olumsuz etkiye sahip olabilir (Moran vd., 2013).

T2DM'li kişilerde ayrıca, diyabetsiz kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük toplam ve bölgesel beyaz ve gri cevher hacimleri dahil olmak üzere beyin atrofisi olduğu gösterilmiştir. Moran ve arkadaşlar (Moran vd., 2013), geniş çaplı bir kesitsel çalışmada T2DM'li hastaların daha düşük toplam gri, beyaz ve hipokampal hacimlere sahip olduğunu bildirmiştir. Beyaz cevher kaybı frontal ve temporal bölgelerde bulunmuştur. Bu araştırmacılar, beyin hacmi kaybının bu T2DM'li hastalarda bilişsel testlerde düşük performansla ilişkili olduğunu belirlemiştir. Diğer çalışmalar, atrofinin T2DM'li hastalarda hipokampal bölgede daha fazla olabileceğini ileri sürmüştür (Brundel vd., 2010). T2DM'li hastalarda ayrıca artmış AML'ler olduğu gösterilmiştir (Moran vd., 2013). Beyin atrofisi ve AML'ler bazı çalışmalarda bilişsel işlev bozukluğuyla ilişkilendirilmiştir (Manschot vd., 2007).

Diyabetli kişilerin günlük yaşamlarında bilişsel işlevlerdeki hafif ila orta düzeydeki azalmaların etkisini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu hafif ila orta düzeydeki bilişsel bozulma, diyabetli çoğu kişinin günlük aktivitelerinde klinik olarak anlamlı sorunlara neden olmaz. Ancak daha stresli ve zorlayıcı durumlarda sorun yaratabilir. Erken başlangıçlı T1DM'li çocuklarda bilişsel bozulmanın akademik performanslarını olumsuz etkilediği görülmektedir (Manschot vd., 2007). Tip 2 diyabetli yaşlı bireylerde görülen bilişsel bozukluklar, diyabetin etkin öz yönetimini olumsuz yönde etkileyerek, bireylerin kişisel bakım faaliyetlerinde daha fazla desteğe ihtiyaç duymasına ve hastane yatış oranlarının artmasına neden olmaktadır (Sinclair vd., 2000). Diyabet salgınının giderek artması ve yaşlılığa kadar yaşayan insan sayısının giderek artmasıyla birlikte, diyabetle ilişkili bilişsel işlev bozukluğunun gelecekte halk sağlığı açısından zorlu sonuçları olabilir.

Diyabetli bireylerde bilişsel gerileme ve beyindeki yapısal değişikliklerin altında yatan patofizyoloji tam olarak anlaşılamamıştır. Zayıf glisemik kontrol, damar hastalığı, oksidatif stres, genetik yatkınlık, insülin direnci ve amiloid birikimi olası etkenler olarak öne sürülmüştür; bu mekanizmalar hala tartışılmaktadır (Kodl & Seaquist, 2008).

Bilişsel bozuklukları gösteren büyüyen literatürle uyumlu olarak, kanıtlar tip 2 diyabetin beyin hasarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. İn vivo beyin görüntüleme kullanan birkaç çalışma, diyabetli hastalarda 'hızlanmış beyin yaşlanması' bildirmiştir. Ek olarak, tip 2 diyabetli bireylerde bilişsel işlevlerdeki azalmaların beyaz cevher lezyonları, atrofi ve enfarktüslerin varlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Büyük bir epidemiyolojik örneklemde vakaları inceleyen araştırmacılar, diyabetli olmayan kontrol deneklerine kıyasla tip 2 diyabetli yaşlı (ortalama yaş 77,8 yıl) bireylerin hipokampal ve amigdalar hacimlerinde azalmalar sergilediğini göstermiştir (Knopman vd., 2009).

Hastalıkla ilişkili bilişsel sorunların geleneksel olarak aterosklerozdan kaynaklandığı varsayılmıştır , çünkü tip 2 diyabet genellikle periferik vasküler hastalık ve dislipidemi ile bağlantılıdır (Biessels & Reijmer, 2014).

Diyabet ve bilişsel gerilemeyi birbirine bağlayan yolların belirlenmesine büyük ilgi vardır. Tip 2 diyabet, daha düşük toplam beyin hacmi, daha fazla enfarktüs ve daha büyük beyaz cevher hiperintensitesi (WMH) hacmi ile ilişkilidir. Kesitsel analizler, daha düşük gri cevher hacminin tip 2 diyabet ve bilişsel işlev arasındaki ilişkiyi önemli ölçüde aracılık edebileceğini öne sürmektedir. Ayrıca tip 2 diyabetin ventriküler hacimde bir artışla ilişkilendirildiği görülmüştür (Kooistra vd., 2013).

Hem yaşlanma hem de ilişkili nörodejeneratif hastalıklar hem diyabet biyokimyasal ve fizyolojik düzeylerde ilerleyici zararlı değişikliklerle ilişkili olan bilişsel yetenekler de dahil olmak üzere çeşitli beyin fonksiyonlarının azalmasına eşlik eder ve oksidatif stres oluşumuna, protein agregatlarının birikmesiyle bozulmuş protein metabolizmasına, mitokondriyal işlev bozukluklarına, sinaptik bağlantıların kaybına ve nihayetinde nörodejenerasyona ve bilişsel gerilemeye yol açar. Beyin, yüksek enerji ihtiyacı nedeniyle, lipitleri, proteinleri ve nükleik asitleri okside ederek ROS kaynaklı hasarlara daha duyarlıdır ve bu da özellikle yaşlanan beyinde görülen homeostaz dengesizliğine yol açar. Oksidatif stresin, ROS üretim ve atılım hızları arasındaki dengesizlik nedeniyle yaşa bağlı nörodejenerasyon ve bilişsel gerilemenin temel bir faktörü olduğu öne sürülmüştür (Terracina vd., 2022).

Hem T1DM'nin hem de T2DM'nin prevalansı artmakla birlikte; obezite, azalmış fiziksel aktivite ve nüfusun yaşlanması nedeniyle T2DM'nin prevalansı daha hızlı artmaktadır. T2DM tedavisinde hipoglisemik ajanların kullanımının yanı sıra yaşam tarzı değişiklikleri de tavsiye edilmektedir (Ceriello vd., 2014).

SERBEST RADİKALLER VE OKSİDATİF STRES

Diyabet, genellikle antioksidan savunma sisteminin zayıflamasıyla ilişkilidir. Bu sistem, reaktif oksijen türleri (ROS) artışı, serbest radikal (SR) üretimi ve diyabetik komplikasyonların gelişimi ve ilerlemesi gibi durumlara karşı koruma sağlama konusunda önemli bir rol oynamaktadır (Rena vd., 2017). Serbest radikaller, yapılarında yüksek reaktiviteye sahip gruplar veya bir ya da daha fazla elektron içeren moleküller olarak tanımlanır. Biyolojik sistemlerde, elektron transferiyle oluşan serbest radikaller (SR), hücre bileşenlerine zarar verir ve yapılarının bozulmasına yol açar (Stumvoll vd., 2005). Bu bozunmalar sonucu reaktif türler (RS) ortaya çıkar ve oksidatif stres (OS) oluşur. Oksidatif stres, ROS ve RNS üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Bu reaktif türler, süperoksit (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂), nitrik oksit (NO) ve hidroksil radikali (OH) gibi maddeleri içerir. Aerobik metabolizmanın bir ürünü olarak, bu reaktif türler enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla üretilir (Stumvoll vd., 2005). Reaktif oksijen türleri (ROS),

indirgenmemiş veya farklı elektronik dağılımlara sahip, moleküler O₂'den daha reaktif olan küçük biyolojik moleküllerdir. ROS, konakçı savunması, hücre sinyalizasyonu, gen ekspresyonu düzenlenmesi ve hücre farklılaşması gibi birçok fizyolojik işlevde önemli rol oynar. Ancak, serbest radikallerin aşırı üretimi, hücresel membran, protein, RNA ve DNA hasarına yol açar ve bunun sonucunda kanser, kardiyovasküler hastalıklar, inflamasyon, nefropati ve nörodejeneratif hastalıklar gibi yaşlanma ve oksidatif stresle ilişkilendirilen patolojilere neden olabilir (Kandimalla vd., 2017).

Pankreas β hücreleri, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin gen ekspresyonu ve aktivitesindeki azalma nedeniyle, reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu sitotoksik hasara karşı oldukça hassastır. Hem deneysel hem de klinik çalışmalar, oksidatif stresin diyabetin başlangıcında ve hastalığın vasküler ve nörolojik komplikasyonlarının gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Sonuç olarak, β hücre hasarı ve insülin sekresyonunda azalma meydana gelebilir. Ayrıca, artan glukoz seviyeleri, oksidan üretimini artırarak ve antioksidan savunma sistemini bozar, bu da diyabette oksidatif stresin yükselmesine neden olur. Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, antioksidan sistemdeki dengesizlikle birleşerek hücre ve doku hasarına yol açar (Adamo vd., 1989).

SONUÇ

Diabetes Mellitus, özellikle Tip 2 diyabet, kronik hiperglisemi, insülin direnci ve inflamasyon gibi temel patofizyolojik mekanizmaları aracılığıyla beyin sağlığını önemli ölçüde etkileyen sistemik bir hastalıktır. Bu süreçler, amiloid plak birikimi, vasküler bozulma, nöronal hasar ve artmış glial aktivite gibi Alzheimer hastalığının temel bileşenleriyle etkileşime girerek nörodejeneratif süreçleri hızlandırabilmektedir. Diyabetle ilişkili serebral değişiklikler hem bilişsel performansta azalmayı hem de demans gelişme riskinde artışı beraberinde getirmektedir. T2DM'nin AD ile paylaştığı ortak patolojik yollar, iki hastalık arasındaki çift yönlü ilişkiyi desteklemekte ve Alzheimer'ın bazı yönleriyle "tip 3 diyabet" olarak değerlendirilebileceğine dair görüşleri güçlendirmektedir.

Bu bulgular, insülin direnci, metabolik disfonksiyon ve nörodejenerasyonun birlikte ele alınması gerektiğini ve diyabet yönetiminin yalnızca periferik komplikasyonları değil, aynı zamanda beyin sağlığını da korumayı amaçlaması gerektiğini göstermektedir. Erken tanı, glisemik kontrolün iyileştirilmesi, yaşam tarzı düzenlemeleri ve sinyal yollarını hedef alan yeni terapötik stratejiler, diyabete bağlı bilişsel gerilemeyi azaltmada kritik öneme sahiptir. Diyabet ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması hem önleyici yaklaşımlar hem de hastalığa özgü tedaviler için yeni ufuklar açacaktır.

KAYNAKÇA

- Adamo, M., Raizada, M. K., & LeRoith, D. (1989). Insulin and insulin-like growth factor receptors in the nervous system. *Molecular neurobiology*, 3(1), 71-100.
- Banks, W. A., Owen, J. B., & Erickson, M. A. (2012). Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacology & therapeutics*, 136(1), 82-93.
- Biessels, G. J., & Reijmer, Y. D. (2014). Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? *Diabetes*, 63(7), 2244-2252.
- Blázquez, E., Velázquez, E., Hurtado-Carneiro, V., & Ruiz-Albusac, J. M. (2014). Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in endocrinology*, 5, 161.
- Brundel, M., Van Den Heuvel, M., De Bresser, J., Kappelle, L. J., Biessels, G. J., & Group, U. D. E. S. (2010). Cerebral cortical thickness in patients with type 2 diabetes. *Journal of the neurological sciences*, 299(1-2), 126-130.
- Candelise, L., Landi, G., Orazio, E. N., & Boccardi, E. (1985). Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Archives of Neurology*, 42(7), 661-663.
- Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., Pathak, P., & Gerstein, H. C. (2001). Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*, 32(10), 2426-2432.
- Care, D. (2015). Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, 38(Suppl 1), S8-S16.
- Ceriello, A., Sportiello, L., Rafaniello, C., & Rossi, F. (2014). DPP-4 inhibitors: pharmacological differences and their clinical implications. *Expert opinion on drug safety*, 13(sup1), 57-68.
- Chowdhury, T. A., Shaho, S., & Moolla, A. (2014). Complications of diabetes: progress, but significant challenges ahead. *Annals of translational medicine*, 2(12), 120.
- De la Monte, S. M., & Wands, J. R. (2008). Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. *Journal of diabetes science and technology*, 2(6), 1101-1113.
- Dejong, R. N. (1950). The nervous system complications of diabetes mellitus, with special reference to cerebrovascular changes. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 111(3), 181-206.
- Els, T., Klisch, J., Orszagh, M., Hetzel, A., Schulte-Mönting, J., Schumacher, M., & Lücking, C. (2002). Hyperglycemia in patients with focal cerebral ischemia

- after intravenous thrombolysis: influence on clinical outcome and infarct size. *Cerebrovascular diseases*, 13(2), 89-94.
- Jarosz-Griffiths, H. H., Noble, E., Rushworth, J. V., & Hooper, N. M. (2016). Amyloid- β receptors: the good, the bad, and the prion protein. *Journal of biological chemistry*, 291(7), 3174-3183.
- Kandimalla, R., Thirumala, V., & Reddy, P. H. (2017). Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1863(5), 1078-1089.
- Kantarova, D., Pridavkova, D., Sagova, I., Vrlik, M., Mikler, J., & Buc, M. (2015). Genetic and molecular background in autoimmune diabetes mellitus. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie: casopis Spolecnosti pro epidemiologii a mikrobiologii Ceske lekarske spolecnosti JE Purkyne*, 64(3), 121-129.
- Kaur, K., & Joyner, R. (2019). Diabetes intraoperative management.
- Knopman, D. S., Mosley, T. H., Catellier, D. J., & Coker, L. H. (2009). Fourteen-year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: the ARIC MRI Study. *Alzheimer's & Dementia*, 5(3), 207-214.
- Kodl, C. T., & Seaquist, E. R. (2008). Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrine reviews*, 29(4), 494-511.
- Kooistra, M., Geerlings, M. I., Mali, W. P., Vincken, K. L., van der Graaf, Y., Biessels, G. J., & Group, S.-M. S. (2013). Diabetes mellitus and progression of vascular brain lesions and brain atrophy in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART-MR study. *Journal of the neurological sciences*, 332(1-2), 69-74.
- Manschot, S., Biessels, G., De Valk, H., Algra, A., Rutten, G., Van Der Grond, J., . . . Group, U. D. E. S. (2007). Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(11), 2388-2397.
- Margolis, R. U., & Altszuler, N. (1967). Insulin in the cerebrospinal fluid. *Nature*, 215(5108), 1375-1376.
- Meneilly, G. S., Cheung, E., Tessier, D., Yakura, C., & Tuokko, H. (1993). The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes. *Journal of Gerontology*, 48(4), M117-M121.
- Mijnhout, G., Scheltens, P., Diamant, M., Biessels, G., Wessels, A., Simsek, S., Heine, R. (2006). Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition. *Diabetologia*, 49(6), 1447-1448.
- Miles, W., & Root, H. (1922). Psychologic tests applied to diabetic patients. *Archives of Internal Medicine*, 30(6), 767-777.

- Moheet, A., Mangia, S., & Seaquist, E. R. (2015). Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1353(1), 60-71.
- Moran, C., Phan, T. G., Chen, J., Blizzard, L., Beare, R., Venn, A., . . . Greenaway, T. M. (2013). Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes care*, 36(12), 4036-4042.
- Ott, A., Stolk, R., Van Harskamp, F., Pols, H., Hofman, A., & Breteler, M. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 53(9), 1937-1937.
- Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577-1585.
- Sinclair, A. J., Girling, A. J., & Bayer, A. J. (2000). Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. *Diabetes research and clinical practice*, 50(3), 203-212.
- Spauwen, P. J., Köhler, S., Verhey, F. R., Stehouwer, C. D., & van Boxtel, M. P. (2013). Effects of type 2 diabetes on 12-year cognitive change: results from the Maastricht Aging Study. *Diabetes care*, 36(6), 1554-1561.
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & Van Haeften, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The lancet*, 365(9467), 1333-1346.
- Terracina, S., Petrella, C., Francati, S., Lucarelli, M., Barbato, C., Minni, A., . . . Fiore, M. (2022). Antioxidant intervention to improve cognition in the aging brain: the example of hydroxytyrosol and resveratrol. *International journal of molecular sciences*, 23(24), 15674.
- Ullah, F., Afridi, A. K., Rahim, F., Ashfaq, M., Khan, S., Shabbier, G., & Rahman, S. U. (2015). Knowledge of diabetic complications in patients with diabetes mellitus. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 27(2), 360-363.
- Wolfsdorf, J. I., Allgrove, J., Craig, M. E., Edge, J., Glaser, N., Jain, V., . . . Sperling, M. A. (2014). Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric diabetes*, 15.
- Zhou, B., Lu, Y., Hajifathalian, K., Bentham, J., Di Cesare, M., Danaei, G., . . . Taddei, C. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4· 4 million participants. *The lancet*, 387(10027), 1513-1530.

BÖLÜM 11

Hipertimezi: Unutamayan Beyin

Hatice Kübra Koç Topcuoğlu¹ & Derya Çınar²

¹ Öğretim Görevlisi, Karabük Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Dişçilik Hizmetleri Bölümü, Ağız ve Diş Sağlığı Programı, Karabük, Türkiye.
ORCID ID: 0000-0002-7214-5407

² Dr. Öğretim Üyesi, Karabük Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Fizyoterapi Programı, Karabük, Türkiye.
ORCID ID: 0000-0003-2481-9507

GİRİŞ

Hipertimezi, Highly Superior Autobiographical Memory (HSAM) ya da üstün otobiyografik bellek olarak tanımlayabileceğimiz hipertimezi fenomeninde; bireylerde olağanüstü bir biçimde, otomatik ve detaylı olarak geçmişî hatırlama yetisi gözlenmektedir. Normal bir hafızada olgular zaman içerisinde unutulurken, hipertimezi fenomenine sahip bireylerde olaylar adeta ilk günkü canlılığıyla ve o günkü duygularıyla kişilerin zihninde canlanabilmektedir. Hipertimezi fenomenine sahip bireylerde ayrıca anıları zamansal olarak konumlandırma konusunda da olağanüstü bir yetenek söz konusudur; kişiler olayları zamansal olarak da (haftanın hangi günü- hangi tarih?) net şekilde ifade edebilmektedirler (Talbot vd., 2025).

Bu bölümde hipertimezinin ne olduğu, anatomik ve nörobilimsel temelleri ve bu yeteneğe sahip bireylerin yaşadığı psikolojik ve sosyal sorunlar anlatılacaktır.

1. Hipertimeziyi Anlamak

Sıradan bir “iyi hafıza”dan çok daha fazlasını ifade eden hipertimezi olgusunda bireyler, üstün bir otobiyografik hafızaya sahiptir ve çocukluk döneminden itibaren yaşadıkları olayları tarih, mekan, duygusal durum ve hatta çevresel detaylarla (giyim, hava durumu gibi) eksiksiz hatırlayabilmektedirler (Brandt & Bakker, 2018).

HSAM olgu sayısının oldukça az olması ve nadir görülen bir fenomen olması dolayısıyla, yapılmış olan çalışma sayısı da sınırlıdır. Literatürde bu olgunun ilk defa ifade edilmesi 2006 yılında AJ vakası ile olmuştur. Bu vakada, herhangi bir tarih sorulduğunda kişinin o tarihte ne yaptığı, hangi gün olduğu gibi tüm detay bilgileri sıraladığını bildirilmiştir (LePort vd., 2012; Parker vd., 2006). Ancak ilginç olanı şudur ki; geçmişe yönelik otobiyografik hafıza olağanüstü derecede kuvvatli olmasına rağmen; standart laboratuvar bellek testlerinde bu bireyler üstün başarı göstermemiştir (LePort vd., 2012; Patihis vd., 2013).

2. Tanı Kriterleri ve Epidemiyoloji

Hipertimezi vakaları, oldukça nadir görülen üstün otobiyografik hafıza vakalarıdır ve ilk olarak 2006 yılında bildirilmesinin ardından bu konuda çeşitli araştırmalar ve yeni vakalar incelenmeye başlanmıştır. Duyulmasının ardından yeni vakalar bildirilmesine rağmen, yine de oldukça nadir görülen bir fenomendir (LePort vd., 2012; Santangelo vd., 2018). Epidemiyolojik veriler, HSAM'ın genel popülasyonda 1/1.000.000'dan daha az görüldüğünü göstermektedir. Dünya çapında doğrulanmış vaka sayısı: 82'dir (2023 itibarıyla) (LePort et al., 2012).

Hipertimezi tanısı standart testlerle konulacak kadar basit değildir ve karmaşık bir süreç gerektirir. Fenomen, büyük ölçüde öz bildirim ve otobiyografik bellek performansına dayanarak tanımlanmaktadır. HSAM'lı bireylerde otobiyografik anılar çok daha hızlı çağırılmaktadır. Ayrıca yaşamının

bir kısmı hakkında sorular sorulduğunda, yediklerinden giydiklerine kadar tüm detayları net olarak hatırlamaktadırlar. Kişiyi bellek testlerinin ardından bilişsel ve nörolojik testler yapılmaktadır. (Ford vd., 2022; LePort vd., 2012).

Ancak HSAM, bir hastalık olarak kabul edilmediğinden tanı sadece nörobilimsel araştırmalar kapsamında konulmaktadır.

3. Hipertimezinin Anatomik Temelleri

Hipertimezinin nöroanatomik temeli henüz kesin biçimde açıklığa kavuşmamış olsa da, bu olgu üzerine yapılan çalışmalar belirli beyin ağlarında ve bazı medial temporal yapıların işlevsel örgütlenmesinde farklılıklar olabileceğine işaret etmektedir. Parker, Cahill ve McGaugh'un (2006) tarafından ayrıntılı biçimde ele alınan ilk HSAM vakasında belirgin bir yapısal bozukluk tespit edilmemiştir; buna karşın bireyin olağanüstü otobiyografik belleğinin, medial temporal yapılara bağlı işlevsel ağların alışılmadık derecede etkin çalışmasıyla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Parker vd., 2006).

Hipertimezi olguları üzerinde yapılan çalışmalarda, özellikle **temporal lob, hipokampus, parahipokampal gyrus, amigdala** ve **uncus** gibi otobiyografik bellekle ilişkili bölgelerde yapısal ya da bağlantısal düzeyde bazı farklılıkların olduğu bildirilmiştir. Temel olarak hipokampus ile temporal korteks arasında daha güçlü bağlantıların olduğu öne sürülmüştür (LePort vd., 2012).

Fonksiyonel MRI çalışmalarında ise özellikle otobiyografik bellek hatırlama görevleri sırasında **default mode network (DMN)** olarak bilinen ağın belirgin şekilde etkinleştiği gösterilmiştir (Santangelo vd., 2018). Bu nedenle hipertimezinin, belirli bir yapının büyüklüğünden çok, otobiyografik bellek ağlarının daha güçlü, daha tutarlı veya daha sık kullanılan bir işlevsel örgütlenmesine dayandığı düşünülmektedir (LePort vd., 2012; Santangelo vd., 2018).

Sonuç olarak mevcut literatür, hipertimezinin daha çok otobiyografik belleğin yönetildiği kortiko-limbik sistemin bütünsel işleyişiyle ilişkili olarak görülen nadir bir fenomen olduğunu göstermektedir.

4. Hipertimezinin Nörobilimsel Temelleri

Hipertimezinin nörobilimsel temelleri tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, otobiyografik sistemle ilişkili nöral ağların işlevselliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Parker, Cahill ve McGaugh'un (2006) tarafından bildirilen ilk vakada belirgin bir yapısal anormalliğe rastlanmamış olması, fenomenin muhtemelen işlevsel düzeydeki farklılıklarla bağlantılı olduğunu düşündürmüştür.

Daha sonraki çalışmalarda bazı hacimsel ve bağlantısal farklılıklar bildirilmiştir; ancak tüm olgularda bu farklılıkların tutarlılık göstermemesi, hipertimeziyi bu gerekçe ile açıklamanın yetersiz olduğunu göstermiştir (LePort

vd., 2012). LePort ve arkadaşları 2016 yaptıkları bir diğer çalışmada hipokampus–temporal korteks ekseninde daha güçlü bağlantısallık örüntüleri bulunduğunu ve bunun yüksek otobiyografik hatırlama performansı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

5. Hipertimezide Psikososyal Zorluklar

İlk olarak bakıldığında üstün bir yetenek gibi görünse de aslında HSAM bireylerde ciddi bir psikolojik yük oluşturmaktadır. Hepimiz bir şeyleri unutmak isteriz ama HSAM’lı bireyler üstün otobiyografik hafızaları dolayısıyla bunu yapamazlar. Bu durum ise; kişilerde yoğun ve durdurulamaz bir zihinsel baskıya neden olur. Günlük yaşamını zorlayacak seviyede psikolojik yük oluşturabilir (Parker vd., 2006).

Hipertimezi vakalarında, HSAM’lı bireylerde en trajik olan durum ise; duyguların zaman içerisinde eskimemesi ve ilk günkü duygu yoğunluğu ile yaşanmasıdır. Sıradan bireylerden farklı olarak, HSAM’lı bireyler anılarını duygu yoğunlukları ile geri çağırılmaktadır. Bu ise yoğun bir psikolojik yük oluşturmaktadır; ayrıca kaygı düzeyinin artmasına, stresle baş etme süreçlerinin zorlaşmasına neden olmaktadır (LePort vd., 2012).

Sosyal açıdan bakıldığında ise, unutamamak ve olayları karşı tarafın beklemediği ölçüde net olarak hatırlamak, yaşanan olumsuzluklar karşısında bireylerin “unutmayan, affetmeyen, detaycı” olarak algılanmalarına ve sosyal ilişkilerinin bozulmasına neden olmaktadır (Santangelo vd., 2018).

Bütün bu psikolojik baskı ve duygusal yükler, HSAM’lı kişilerde uykusuzluk, stres, dikkat dağınıklığı gibi durumları da beraberinde getireceğinden dolayı; bir yetenek gibi görünen üstün otobiyografik hafıza hayatı zorlaştıran bir tabloya dönüşmektedir (Patihis vd., 2013).

Sonuç

Hipertimezi, kişilerin yıllar sonra bile olayları ayrıntıları ve duygu yükü ile birlikte hatırlamayı ifade eden bir fenomen olarak ifade edilmektedir. Mevcut literatürde, hipertimezinin belirgin bir anatomik ya da tek bir bilişsel mekanizmayla açıklanamayacağını; aksine hipokampus, medial temporal yapılar, prefrontal bölgeler ve default mode network gibi geniş bir kortiko-limbik ağına etkinliği ve bütüncül işleyişi ile ilişkili olabileceğini gösterilmiştir. Bu nedenle HSAM’in temel niteliği, belleğin depolanmasından çok, geçmiş deneyimlerin yeniden inşa edilmesi ve duygusal bağlamıyla birlikte hatırlanması süreçlerinde ortaya çıkmaktadır.

Öte yandan bu üstün yetenek psikososyal sorunları da beraberinde getirmektedir. (Kim bir yakınının cenazesini ilk günkü duygu yoğunluğuyla tekrar tekrar yaşamak ister ki?) Hipertimezi fenomeniyle yaşayan bireyler, her anısını net şekilde çağırabildiği için psikolojik olarak sağlıklı bir süreç içinde

kalamamaktadırlar. Bu durum, güçlü belleğin her zaman avantaj sağlamadığını; belleğin unutma mekanizmasının da psikolojik denge açısından önemli bir işlev gördüğünü göstermektedir.

Sonuç olarak, hipertimezi insan belleğinin nadir fakat öğretici bir varyantı olarak karşımıza çıkmakta hem nörobilimsel hem de psikososyal boyutlarıyla gelecekteki araştırmalar için önemli bir referans noktası oluşturmaktadır.

KAYNAKÇA

- Brandt, J., & Bakker, A. (2018). Neuropsychological Investigation of “The Amazing Memory Man”. *Neuropsychology*, 32(3), 304-316. <https://doi.org/10.1037/neu0000410>
- Ford, L., Thomas B. Shaw, & Jason B. Mattingley. (2022). *Enhanced semantic memory in a case of highly superior autobiographical memory—ScienceDirect*. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010945222000600?utm_source=chatgpt.com
- LePort, A. K. R., Mattfeld, A. T., Dickinson-Anson, H., Fallon, J. H., Stark, C. E. L., Kruggel, F., Cahill, L., & McGaugh, J. L. (2012). Behavioral and neuroanatomical investigation of Highly Superior Autobiographical Memory (HSAM). *Neurobiology of Learning and Memory*, 98(1), 78-92. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.05.002>
- LePort, A. K. R., Shauna M. Stark, & James L. McGaugh. (2016). (50) *Highly Superior Autobiographical Memory: Quality and Quantity of Retention Over Time*. https://www.academia.edu/67549261/Highly_Superior_Autobiographical_Memory_Quality_and_Quantity_of_Retention_Over_Time?utm_source=chatgpt.com
- Parker, E. S., Cahill, L., & McGaugh, J. L. (2006). A case of unusual autobiographical remembering. *Neurocase*, 12(1), 35-49. <https://doi.org/10.1080/13554790500473680>
- Patihis, L., J. Frenda, S., & Petersen, N. (2013). *False memories in highly superior autobiographical memory individuals* | *PNAS*. <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1314373110>
- Santangelo, V., Cavallina, C., Colucci, P., Santori, A., Macrì, S., McGaugh, J. L., & Campolongo, P. (2018). Enhanced brain activity associated with memory access in highly superior autobiographical memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(30), 7795-7800. <https://doi.org/10.1073/pnas.1802730115>
- Talbot, J., Convertino, G., De Marco, M., Venneri, A., & Mazzoni, G. (2025). Highly Superior Autobiographical Memory (HSAM): A Systematic Review. *Neuropsychology Review*, 35(1), 54-76. <https://doi.org/10.1007/s11065-024-09632-8>

BÖLÜM 12

Dentin Hassasiyeti: Etiyoloji, Tanı, Güncel Tedavi Yaklaşımları

Ezgi Türkoğlu Tarı¹

¹ Uzm. Dt., Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi
Anabilim Dalı, ORCHID ID: 0009-0002-6458-209X

GİRİŞ

Dentin hassasiyeti, ağız ve diş sağlığı pratiğinde en sık karşılaşılan ağrı şikâyetlerinden biridir ve genellikle dışsal uyaranlara (soğuk, sıcak, tatlı, asidik, mekanik uyaran) verilen kısa, keskin ve geçici bir ağrı olarak tanımlanır. Hastaların büyük bir bölümü bu ağrıyı “bir anda saplanan iğne gibi”, “soğukta elektriklenme” veya “ani sızlama” şeklinde tarif eder. Bu ağrı herhangi bir dental veya restoratif işlemle açıklanamayan ani şiddetli bir rahatsızlıktır (Liu et al., 2020). Klinik olarak önemsiz gibi görünse de dentin hassasiyeti, günlük yaşam kalitesini belirgin şekilde etkileyebilir; hastalar soğuk içeceklerden kaçınabilir, diş fırçalamayı azaltabilir veya fonksiyon sırasında rahatsızlık yaşayabilir.

Epidemiyolojik çalışmalar dentin hassasiyetinin toplum genelinde %10 ile %30 arasında değişen bir prevalansa sahip olduğunu, periodontal tedavi görmüş bireylerde ise bu oranın çok daha yüksek seviyelere çıktığını göstermektedir (Favaro Zeola et al., 2019). Modern yaşam tarzıyla ilişkili asit tüketiminin artması, agresif fırçalama alışkanlıkları, diş sıkma/bruksizm prevalansındaki yükseliş ve estetik diş hekimliği uygulamalarının yaygınlaşması dentin hassasiyetini giderek daha önemli bir klinik sorun haline getirmektedir.

Dentin hassasiyetinin gelişiminde temel mekanizma, literatürde en çok kabul gören hidrodinamik teori ile açıklanır (Sobral et al., 2021). Bu teoriye göre, dentin tübülleri içerisindeki sıvının termal, kimyasal veya mekanik uyaranlarla yer değiştirmesi, pulpa ya yakın sinir uçlarında hızla iletilen kısa süreli bir ağrıya neden olur. Dolayısıyla hem tübül açıklığı hem de tübül yoğunluğu hassasiyetin şiddetinde belirleyici faktörlerdir. Bu fizyopatolojik yapı, tedavilerin büyük bölümünün tübül tıkamaya veya sinir iletimini modüle etmeye odaklanmasının temel nedenidir (Davari et al., 2013).

Dentin hassasiyeti tanısı çoğunlukla klinik muayene ile konulsa da ayırıcı tanıda pulpitis, çatlak diş sendromu ve restoratif problemlerin dışlanması önemlidir. Tedavi yaklaşımları ise geniş bir yelpazeye yayılır: evde kullanım için geliştirilen diş macunları ve gargaralardan, klinikte uygulanan florür verniklerine, rezin bazlı desensitizanlardan lazer tedavilerine kadar pek çok yöntem uygulanmaktadır. Son yıllarda özellikle hidroksiapatit, nano-hidroksiapatit, biyoaktif cam gibi biyomimetik materyaller dikkat çekmiş; bu ajanların dentin yüzeyini doğal dokuya benzer şekilde yeniden mineralize edebilme potansiyelleri yoğun araştırmalara konu olmuştur.

Bu bölümün amacı, dentin hassasiyetinin etiyolojisini, patofizyolojisini, klinik tanısını ve güncel tedavi seçeneklerini bilimsel kanıtlar eşliğinde kapsamlı bir şekilde ele alarak hem klinisyenlere hem de araştırmacılara güvenilir bir kaynak sunmaktır.

ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Dentin hassasiyeti, dentin dokusunun dış uyaranlara karşı aşırı duyarlılıkla yanıt vermesi şeklinde tanımlanan, multifaktöriyel bir klinik tablodur. Çoğu vakada altta yatan mekanizma dentin tübüllerinin açığa çıkması ve bu tübüller aracılığıyla pulpadaki mekanoreseptörlerin uyarılmasıdır. Bu süreç; yapısal, kimyasal, biyomekanik ve nörosensöryel bir dizi faktörün etkileşimiyle şekillenir. Etiyolojiyi anlamak, doğru tanı ve etkili tedavi planlaması açısından kritik önem taşır.

1. Dentin Anatomisinin Önemi

Dentin canlı bir bağ dokusudur ve büyük ölçüde mineralize yapıya sahip olmasına rağmen içerisinde yoğun tübüler bir sistem barındırır. Bu tübüler yapı, hassasiyetin biyolojik temelini oluşturur.

Dentin tübülleri pulpadan dentin yüzeyine doğru uzanır ve ortalama 1–2 µm çapındadır; ancak yüzeye yaklaştıkça hem sayı hem de çap artar. Sağlıklı dentinde mikroskobik kesitlerde yaklaşık 20.000–30.000 tübül/mm² görülürken, hassasiyeti olan dentinde bu sayı iki katına kadar çıkabilir (Absi et al., 1987). Aynı şekilde hassasiyetli yüzeylerde tübül çapları genişlemiş, peritübüler dentin ise incelmış durumdadır (Absi et al., 1989).

Bu morfolojik değişiklikler sıvı hareketini artırdığı için hassasiyet eşiklerini belirleyen esas unsurlardan birini oluşturur. Ayrıca dentin yüzeyi mine veya sement ile kaplı olmadığında tübüller ağız ortamına açık hâle gelir ve dışsal uyaranlarla doğrudan ilişki kurabilir (Thomas, 2011).

2. Hidrodinamik Teori

Brännström'ün hidrodinamik teorisi, dentin hassasiyetinin günümüzde en geniş kabul gören açıklamasıdır (Liu et al., 2020). Teoriye göre dentin tübülleri içinde bulunan sıvı, termal (soğuk-sıcak), buharlaşma, osmotik veya mekanik uyaranlar sonucunda yer değiştirir (Matthews & Vongsavan, 1994). Bu hareket; pulpada bulunan mekanoreseptörlerde ani bir basınç farkına yol açar ve bu basınç değişikliği A-delta liflerini uyararak keskin ve kısa süreli ağrı oluşturur (Matthews & Vongsavan, 1994).

- Soğuk uyaran: Tübül içi sıvı hızlı şekilde pulpa dışına doğru çekilir; hassasiyet en çok burada görülür.
- Sıcak uyaran: Sıvı içeri doğru genişler ancak soğuk kadar belirgin semptom vermez.
- Taktıl uyaran: Diş fırçası teması gibi durumlarda sıvı hareketi minimaldir ama açık geniş tübüllerde yine ağrı oluşturabilir.
- Osmotik değişiklik: Şekerli veya hipertonic solüsyonlar sıvının dışa doğru hareketine neden olur.

Sıvı hareketinin şiddeti; tübül çapı, tübül sayısı, yüzey durumu ve mineral kaybı gibi faktörlerle direkt ilişkilidir. Bu nedenle erozyon, abrazyon gibi durumlarda tübül çapı genişledikçe hassasiyet daha şiddetli hissedilir.

3. Pulpal Yanıtlar ve Biyolojik Mekanizmalar

Dentin hassasiyetinde algılanan ağrı, çoğunlukla A-delta liflerinin aktivasyonu sonucu ortaya çıkar (Matthews & Vongsavan, 1994). Bu miyelinli lifler hızlı iletim sağlar ve keskin, ani ağrı karakteri üretir. Tübül sıvısındaki basınç değişiminin odontoblast uzantıları üzerinden nöral yapılara iletiildiği düşünülmektedir (Chiego, 1995).

Bazı çalışmalarda hassasiyetli dişlerin pulpalarında;

- artmış substans P,
- artmış CGRP,
- değişmiş iyon kanal ekspresyonu gibi nöropeptid ve nörojenik inflamasyon bulgularına rastlanmıştır (Liu et al., 2020).

Bu durum hassasiyetin yalnızca mekanik bir süreç değil, biyolojik yanıtı da kapsayan karmaşık bir fenomen olduğunu göstermektedir.

4. Etiyolojik Faktörler

Dentin hassasiyetinin tedavisi için önce ortaya çıkış sürecini anlamak önemlidir. Bu süreç genellikle dentin yüzeyini örten mine, sement gibi sert dokuların mekanik veya kimyasal etkenlerle ortadan kalkması ve buna bağlı dentin tübüllerinin açığa çıkmasıdır. Bununla birlikte beyazlatma tedavisi gibi işlemlerden sonra, kullanılan ajanların yarattığı inflamasyona bağlı da dentin hassasiyeti gelişebilir.

4.1. Çürüksüz Lezyonlar

- **Erozyon**

Dental erozyon, dişlerin mine tabakasının, bakteriyel etki olmaksızın, asidik kimyasalların etkisiyle geri dönüşümsüz şekilde kaybı olarak tanımlanır (Magalhães et al., 2009). Bu asitler dış kaynaklı (asitli içecekler, yiyecekler, ilaçlar, mesleki maruziyet) veya iç kaynaklı (mide asiti, kusma, reflü, yeme bozuklukları) olabilir (Scheutzel, 1996). Erozyonun ilerlemesinin yaşlı yetişkinlerde, genç yetişkinlere kıyasla daha hızlı olduğu bulunmuştur (Lussi & Schaffner, 2000). Dental erozyon multifaktöriyel bir durumdur ve daha fazla diş dokusu kaybını önlemek için erken teşhis edilmesi önemlidir.

Dental erozyonu teşhis edebilen bir cihaz bulunmamaktadır, bu nedenle tanıda klinik görünüm oldukça büyük önem taşımaktadır. Erozyon ve çürük genellikle birlikte ortaya çıkmaz. Bunun nedeni, S. mutans'ın eroziv ataklar sırasında pH 4.2'nin altına düştüğünde metabolik aktivitelerini sürdürememesidir. Ayrıca,

erozyonun klinik ve mikroskopik görünümü diş çürüğünden belirgin biçimde farklıdır. Dental erozyonunun erken klinik belirtileri, mine dokusunun kaybı, ipeksi parlak bir görünüm ve bazen yüzey parlaklığının donuklaşması ile karakterizedir (Wang & Lussi, 2010). Diğer karakteristik belirtiler arasında oklüzal yüzeylerdeki tepeciklerin çukurlaşması ve oklüzal yapıların düzleşmesi yer alır (Lussi et al., 2006). Daha sonraki aşamalarda, oklüzal morfoloji, oyuk yüzeyler ve dental yapılarının üzerinde "şapka şeklinde" duran restorasyonlarla tamamen kaybolabilir (Lussi et al., 2006). Pürüzsüz yüzeylerde, dışbükey alanlar düzleşir veya genellikle derinliği aşan genişlikle birlikte iç büyüklükler ortaya çıkar. Bazen en şiddetli erozyon vakaları bile asemptomatik seyreder, bu nedenle diş hekimlerinin farkındalığı ve erken teşhisi oldukça önemlidir (Carvalho et al., 2016).

Dental erozyonun farklı predispozan faktörleri ve etiyolojileri vardır. Kimyasal, biyolojik ve davranışsal faktörlerin etkileşimi çok önemlidir ve bu durum bazı bireylerin diyetlerinde aynı asit atağına maruz kalsalar bile neden diğerlerinden daha fazla erozyon sergilediklerini açıklamaya yardımcı olur . Tükürük bu konudaki en önemli biyolojik faktörlerden biridir. Asit atakları sırasında tükürüğün koruyucu mekanizmaları devreye girer. Bunlar arasında eroziv maddenin ağız içinde seyretilmesi ve uzaklaştırılması, asitlerin nötralize edilip tamponlanması ile tükürükteki kalsiyum ve fosfat iyonlarının ortak iyon etkisi sayesinde mine çözünme hızının azaltılması yer alır (Lussi & Schaffner, 2000). Yapılan bazı bilimsel çalışmalar, dental erozyonun, düşük tükürük akışı ve/veya düşük tamponlama kapasitesiyle de ilişkili olabileceğini göstermiştir (Järvinen et al., 1991; Rytömaa et al., 1998). Asit atakları sırasında ve sonrasında davranışsal faktörler, dental erozyonun derecesini değiştirmede rol oynar. Diyet asitlerinin tüketilme biçimi, eroziv etkinin şiddetini ve temizlenme şeklini etkilediği gibi, hangi dişlerle temas edeceğini de belirler. Şiddetli dental erozyon, asitli içeceklerin ağızda uzun süre tutulmasıyla ilişkilendirilmiştir (Johansson et al., 2002). Azalmış tükürük tamponlama kapasitesinin, asidik şekerlerin aşırı tüketimiyle birleşmesi eroziv lezyonların şiddetini artırabilir (Distler et al., 1993).

Dental erozyonu olan bireylerde diş hassasiyeti görülme olasılığı, erozyon olmayanlara göre 4 kat daha fazladır (Alcântara et al., 2018). Özellikle hızlı ilerleyen erozyon vakalarında hassasiyet, hastaların en sık şikayet ettiği semptomdur (Meurman & ten Gate, 1996).

• Abrazyon

Bu tür aşınma, oklüzyondan bağımsız olarak yabancı bir cismin diş yüzeyine sürünmesi sonucu meydana gelir. Abrazyona bağlı servikal lezyonlar genellikle belirgin ve keskin kenarlı, sert ve düzgün yüzeyli olur (Altıncı et al., 2009). Eğer erozyon da tabloya eşlik ederse, abrazyonun oluşturduğu lezyonlar daha yuvarlak hatlı ve daha yüzeyel bir görünüm alabilir. Risk faktörleri:

- Sert kıllı fırçalar
- Aşındırıcı diş macunları
- Horizontal fırçalama hareketi
- Yüksek basınçla fırçalama

Bu süreçte servikal bölgede mine hızla aşınır ve dentin açığa çıkar. Diş kökü bölgelerindeki dentin, yapısal olarak mineye göre daha yumuşak olduğu için abrazyon burada daha hızlı ilerler.

Abfraksiyon

Abfraksiyon teorisine göre, servikal bölgedeki diş fleksiyonu; oklüzal basınç kuvvetleri ile oluşan gerilme ve çekme stresleri sonucunda diş yapısında artan yorulma ve deformasyona yol açar. Bu süreç, mine ve dentindeki hidroksiapatit kristallerinde mikrodüzeyde kırıkların oluşmasına neden olur (Lee et al., 2002). Abfraksiyon lezyonlarının prevalansı, kesici dişler ve premolarlarda, kaninlere göre daha fazladır (Levitch et al., 1994). Mandibular premolarlar, maksiller premolarlara göre daha fazla etkilenir (Lee & Eakle, 1996).

Dental hassasiyet, abfraksiyon lezyonlarının erken evreleriyle ilişkili geçici bir semptom olabilir. Doğal dentinal remineralizasyon sürecinin eşlik ettiği kronik abfraksiyon tablosunun, zamanla gelişen diş hassasiyetini kademeli olarak azaltması beklenir. Ancak hassasiyet devam ederse, açıkta kalan dentine bağlı rahatsızlığı hafifletmek ya da tamamen gidermek için terapötik bir müdahale gerekebilir (Ozen et al., 2009).

• **Atrizyon**

Atrizyon, dişlerin fizyolojik veya patolojik olarak **diş-diş teması** sonucu aşınmasıdır. Genellikle oklüzal yüzeylerde ve insizal kenarlarda görülür ancak ilerleyen vakalarda dentin dokusunun açığa çıkmasıyla dentin hassasiyetine katkıda bulunabilir (Yadav, 2011). Atrizyonun oluşumunda en sık rol oynayan etken **bruksizm** olmakla birlikte, parafonksiyonel alışkanlıklar (diş sıkma, gıcırdatma), stres, maloklüzyon ve yaşlanma süreci de atrizyon hızını artırır (Bartlett & O'Toole, 2019; Bernhardt et al., 2004).

Atrizyonun hassasiyete katkısı iki aşamada gerçekleşir:

1. **Mine kaybı:** Oklüzal temasların tekrarlayıcı mekanik yükleri mineyi inceltir ve zamanla tamamen kaybettirebilir. Mine kaybı dentin yüzeyini açığa çıkarır ve tübüllerin dış ortamla temasını sağlar (Addy, 2005).
2. **Dentin aşınması:** Dentin, mineye göre daha düşük mineral içeriğine ve daha yüksek organik yapıya sahip olduğundan mekanik aşınmaya daha yatkındır. Atrizyon ilerledikçe dentin yüzeyinde tübül ağızları genişler,

peritübüler dentin incelir ve sıvı hareketi artar. Bu biyomekanik değişiklikler hassasiyet şiddetini artırır.

Klinik olarak atrizyon bulguları şunlardır:

- Düzleşmiş oklüzal yüzeyler
- Kısalmış klinik kron boyu
- Parlak, cilalı aşınma yüzeyleri
- Dentin ekspozu
- Soğuk ve hava üfleme karşı keskin ağrı

Atrizyonun dentin hassasiyeti üzerindeki rolü, özellikle bruksist bireylerde ve stres seviyesinin yüksek olduğu popülasyonlarda daha belirgindir. Bu nedenle etiyolojik değerlendirmede parafonksiyon alışkanlıklarının mutlaka sorgulanması önerilir.

4.2 Dişeti Çekilmesi

Gingival dokunun apikal yönde çekilmesi sonucu kök yüzeyinin açığa çıkması, dentin hassasiyetinin en yaygın nedenlerinden biridir (Gernhardt, 2013; Smith, 1997). Kök dentini daha ince olduğu için tübüller daha hızlı açılır. Resesyon; periodontal hastalık, travmatik fırçalama, ortodontik hareketler ve yaşla birlikte artabilir.

4.3 Periodontal Tedavi Sonrası Hassasiyet

Scaling, root planing ve periodontal cerrahi işlemler sırasında sement tabakasının uzaklaştırılması dentin tübüllerinin tamamen açığa çıkmasına neden olur. Bu nedenle işlem sonrası birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişebilen geçici fakat yoğun bir hassasiyet görülebilir (Gernhardt, 2013).

4.4 Beyazlatma Tedavisi Sonrası Hassasiyet

Hem ev tipi hem de klinik ortamda uygulanan diş beyazlatma yöntemlerinde diş hassasiyeti sık görülen bir yan etkidir. Bu hassasiyet genellikle hafif ya da orta düzeydedir, geçici nitelik taşır; çoğunlukla uygulamanın ilk günlerinde ortaya çıkar ve kısa süre içinde azalır (Aidos et al., 2024). Beyazlatma ajanları dentin tübüllerinden pulpaya doğru diffüze olabilir. Hidrojen peroksit türevlerinin oluşturduğu oksidatif stres, pulpal sinirlerin uyarılabilirliğini artırır. H_2O_2 ve oluşan yan ürünler, mine ve dentinden difüze olarak pulpaya ulaşabilir; bu da inflammatuar aracılardan salınmasını tetikleyerek hücresel yoğunluğun ve hücresel metabolizmanın azalmasına, vasküler geçirgenliğin değişmesine hatta doku nekrozuna yol açabilir. Artan kanıtlar, H_2O_2 kaynaklı ağrının, geçici reseptör potansiyeli ankinin 1 (TRPA1) ile ilişkili olduğunu göstermektedir

(Chang Chen et al., 2021). TRPA1; H₂O₂ de dahil olmak üzere çeşitli iritanlar ve oksidatif uyaranlarla aktive olan, noziseptif ve inflamatuvar ağrı sürecine katkı sağlayan polimodal bir noziseptör niteliğindeki seçici olmayan bir iyon kanalıdır. H₂O₂ seviyelerinin artması, TRPA1'ı aktive ederek visseral hiperaljezi gelişimine katkıda bulunabilir (C. Chen et al., 2021). Bu nedenle beyazlatma sonrası dentin hassasiyeti oldukça yaygındır ve genellikle birkaç gün içinde kendiliğinden azalır.

Yüksek konsantrasyonda hidrojen peroksit içeren klinik beyazlatma ajanları (örneğin %35 ve üzeri), düşük konsantrasyonlu ürünlere kıyasla daha yüksek ve daha şiddetli hassasiyet riskine sahiptir (Pontes et al., 2020). Ev tipi beyazlatma uygulamalarında kullanılan düşük konsantrasyonlu ajanlar, genellikle çok daha hafif düzeyde hassasiyete yol açar (Donassollo et al., 2021).

DENTİN HASSASIYETİNİN TANISI

Dentin hassasiyeti, klinik olarak oldukça sık karşılaşılan, ancak tanısında ekarte edici yaklaşımın büyük önem taşıdığı bir durumdur. Çünkü hastanın tarif ettiği kısa süreli, keskin ağrı; çürük lezyonları, pulpal patolojiler, çatlak diş sendromu veya oklüzal travma gibi pek çok farklı durumla da ilişkili olabilir (Addy & Smith, 2010; Holland et al., 1997). Bu nedenle tanı süreci, ayrıntılı anamnez, sistematik klinik muayene, provokatif testler, yardımcı görüntüleme yöntemleri ve ayırıcı tanı basamaklarını içeren yapılandırılmış bir değerlendirme ile yürütülmelidir.

Dentin hassasiyetinin tanısında temel prensip, sıklıkla vurgulandığı üzere, bir **“eliminasyon tanısı”** olmasıdır. Başka bir deyişle, odontoblastik/pulpa kaynaklı ağrıya neden olabilecek diğer lokal ve sistemik faktörler dışlandıktan sonra, klinik ve hastanın şikâyetleri ile uyumlu ise “dentin hassasiyeti” tanısı konulmalıdır.

Bu çerçevede tanısal yaklaşım şu temel sorular etrafında şekillenir:

- Ağrının karakteri nedir? (Kısa süreli, keskin mi yoksa uzun süren, zonklayıcı mı?)
- Ağrıyı tetikleyen uyaranlar nelerdir? (Soğuk, sıcak, tatlı, hava, dokunma vb.)
- Ağrı uyaran ortadan kalktıktan sonra devam ediyor mu, ediyorsa ne kadar sürüyor?
- Belirtiler tek bir dişe mi, yoksa birden fazla dişe mi ait?
- İlgili bölgede çürük, restorasyon, çatlak, travma, pulpal patoloji gibi başka bir açıklayıcı durum var mı?

Bu sorulara verilen yanıtlar, tanının yönlendirilmesinde ve ayırıcı tanıda kritik rol oynar.

1. Anamnez

Dentin hassasiyeti tanısında ilk adım, hastanın subjektif deneyimini ayrıntılı olarak ortaya koymaktır. Hastalara bazı sistematik sorular yöneltilmelidir:

- “Ağrı ne kadar sürüyor?”

Dentin hassasiyetinde tipik olarak, uyaran uygulandığında ortaya çıkan ve uyaran ortadan kalktıktan hemen sonra geçen, kısa süreli (saniyeler süren) keskin bir ağrı söz konusudur (Dionysopoulos et al., 2023).

- Soğuk içecekler, sıcak yiyecek-içecekler, tatlı/asitli gıdalar, ağızdan nefes alma, diş fırçalama, diş ipi kullanımı gibi uyaranlar tek tek sorgulanmalıdır.

Dentin hassasiyeti çoğunlukla soğuk, asitli gıdalar ve hava akımı ile tetiklenir.

- “Ağrının kaynaklandığı diş parmağınızla gösterebilir misiniz?”

Dentin hassasiyetinde hasta çoğu zaman sorumlu diş veya dişleri çoğunlukla iyi lokalize edebilir; ancak bazen yaygın ve birden çok diş içeren hassasiyet de görülebilir.

- “Ağrı kendiliğinden, hiçbir uyaran olmadan ortaya çıkar mı?”

Spontan ağrı genellikle irreversibl pulpitis gibi pulpal patolojiler lehine yorumlanır; dentin hassasiyetinde kendiliğinden başlayan, uzun süreli ağrı beklenen bir bulgu değildir.

Etiyolojik faktörlerle doğrudan ilişkili olduğu için, hastanın ağız bakım rutinine dair ayrıntılı bilgi toplanmalıdır:

- Diş fırçalama **sıklığı** ve **süresi**
- Kullanılan fırçanın **sertliği** (yumuşak/orta/sert)
- Fırçalama **tekniki** (horizontal, dairesel, modifiye Bass vb.)
- Diş ipi, arayüz fırçası, ağız gargarası kullanımı
- **Aşındırıcı diş macunları** veya beyazlatıcı ürünlerin kullanımı
- Profesyonel temizlik ve detartraj sıklığı

Bu bilgiler, özellikle abraziv fırçalama, yanlış fırçalama tekniği ve aşındırıcı ürünler nedeniyle oluşan servikal dentin açığa çıkışı ve mine kaybı ile dentin hassasiyeti arasındaki ilişkiyi anlamaya yardımcı olur (Addy & West, 1994).

- Sık ve yüksek miktarda asitli içecek (kolalı içecekler, enerji içecekleri, meyve suları) tüketimi
- Turunçgil meyveleri, turşu vb. asidik gıdaların yoğun tüketimi
- Uzun süreli veya kontrolsüz gaströzofageal reflü öyküsü
- Yeme bozuklukları (anoreksiya, bulimia) varlığı
- Mesleki olarak asidik ortamlarla temas (şarap tadımcılığı, kimya sanayi çalışanları gibi)

Bu faktörler, mine erozyonuna bağlı olarak dentin ekspozisyonuna ve dolayısıyla hassasiyete zemin hazırlayabilir (Zero & Lussi, 2005).

- Bruksizm, diş sıkma, tırnak yeme, kalem ısırma gibi parafonksiyonel alışkanlıkların varlığı
- Önceden yapılmış ortodontik tedavi, restoratif tedaviler, diş beyazlatma uygulamaları
- Kullanılan sistemik ilaçlar (ağız kuruluğuna neden olabilen veya mide asiditesini etkileyen ilaçlar)
- Sistemik hastalıklar (reflü, diabetes mellitus, osteoporoz ve ilgili ilaçlar vb.)

Bu bilgiler, dentin hassasiyetinin hem oluşumunu hem de tedavi planlamasını etkileyebilir.

2. Klinik Muayene

Klinik muayene, tüm ağız ortamını kapsamalı ve sadece hastanın şikâyet ettiği diş veya bölgeye odaklanmakla sınırlı kalmamalıdır. İlk olarak:

- Dişlerin genel durumu (çürük varlığı, eski restorasyonlar, kırık dişler)
- Diş dizilimi ve oklüzyon
- Ağız hijyeni düzeyi ve plak birikimi
- Gingival durum (inflamasyon, çekilme, papil kaybı, biyotip) gözden geçirilmelidir.

Klinik muayene, tüm ağız ortamını kapsamalı ve sadece hastanın şikâyet ettiği diş veya bölgeye odaklanmakla sınırlı kalmamalıdır. İlk olarak:

- Dişlerin genel durumu (çürük varlığı, eski restorasyonlar, kırık dişler)
- Diş dizilimi ve oklüzyon

- Ağız hijyeni düzeyi ve plak birikimi
- Gingival durum (inflamasyon, çekilme, papil kaybı, biyotip) gözden geçirilmelidir.
- Gingival çekilme miktarı ve lokalizasyonu
- Periodontal sondlama derinlikleri
- Klinik ataşman kaybı
- Plak ve tartar birikimi özellikle önemlidir.

Gingival çekilmeye bağlı kök yüzeyi açığa çıktığında, sement tabakasının inceliği ve hızla aşınabilmesi nedeniyle dentin hassasiyeti gelişme riski artar. Bu nedenle periodontal durum, dentin hassasiyetinin hem etiolojisinde hem de şiddetinde belirleyicidir.

3. Provokatif Testler

Provokatif testler, dentin hassasiyetinin tipik kısa süreli keskin ağrı yanıtını ortaya çıkarmak ve aynı zamanda hastanın subjektif şikâyetlerini objektif olarak değerlendirmek için kullanılır.

Steril bir dental sond veya eksplorer ucu ile:

- Servikal bölgedeki açığa çıkmış dentin yüzeyi
- Şüpheli hassasiyet bölgeleri hafifçe uyarılır.

Dentin hassasiyetinde, özellikle açık dentin tübülleri bulunan bölgelerde sondun hafif temasında bile hasta keskin bir ağrı hissedebilir (Matthews & Vongsavan, 1994). Bu test sırasında, çürük kavitesi, marjinal sızıntı şüphesi, çatlak hatları gibi dentin hassasiyeti dışı patolojiler de ayırt edilmeye çalışılır.

Hava testi en sık kullanılan provokatif testlerden biridir. Hava spreyi ile:

- **Oda ısısındaki hava,**
- Dişleri çevreleyen dokular kuru bir pamuk rulo ile izole edilerek,
- Şüpheli diş(ler)in yüzeyine **yaklaşık 1 saniye** süreyle yönlendirilir.

Dentin hassasiyetinde hasta, hava uygulandığı anda **keskin, batıcı bir ağrı** hisseder; uyarın kesildiğinde ağrı hızla kaybolur. Bu test sırasında:

- Yan dişlerin mümkün olduğunca izolasyonu (pamuk rulo veya parmakla kapatma)
- Aynı hastada karşı bölgede "kontrol diş" üzerinde test yapılarak, hastanın ağrı eşiği daha objektif şekilde değerlendirilebilir.

Hava spreyi testinin sonuçları, **Schiff Soğuk Hava Sensitivite Skalası** gibi derecelendirme sistemleri ile de kaydedilebilir (örneğin; 0 = ağrı yok, 1 = hasta hava uygulandığını fark eder ama ağrı minimal, 2 = ağrı var ancak hasta uygulamayı tolere edebilir, 3 = hasta uygulamanın hemen kesilmesini ister gibi).

Soğuk testi de dentin hassasiyeti tanısında kullanılabilir. Soğuk su, buzlu pamuk peletleri veya özel soğuk spreyle uygulanır. Dentin hassasiyetinde soğuk uyaran, kısa süreli keskin ağrı oluşturur; uyaran kesildiğinde ağrı hızla kaybolur.

Tatlı veya hipertonic solüsyonların uygulanmasıyla dentin tübülleri içindeki sıvı hareketi artırılarak ağrı provoke edilebilir. Günlük rutinde osmotik testler, hava ve soğuk testleri kadar sık kullanılmazsa da bazı vakalarda tamamlayıcı bilgi sağlayabilir.

4. Ağrı Şiddetinin Ölçümü ve Takibi

Dentin hassasiyetinde tedavi öncesi ve sonrası ağrı şiddetinin objektif olarak değerlendirilmesi, hem klinik karar verme hem de bilimsel çalışmalar açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla Görsel Analog Skala (VAS), Sayısal Derecelendirme Skalası (NRS) ve diğer ölçekler kullanılabilir (Rocha et al., 2020). Bu skalalar başlangıç (baseline) hassasiyet şiddeti ile tedavi sonrası hassasiyet şiddetini karşılaştırmaya olanak tanır (Dionysopoulos et al., 2023).

5. Ayırıcı Tanı

Dentin hassasiyeti tanısı konulmadan önce, benzer semptomlara neden olabilecek tüm patolojiler dikkatle dışlanmalıdır (Gernhardt, 2013; Liu et al., 2020). Ayırıcı tanıda en sık göz önünde bulundurulması gereken durumlar:

- **Dental Çürükler**

Özellikle **servikal çürükler**, dentin hassasiyetiyle karışabilir. Çürük lezyonlarında genellikle **daha uzun süreli, bazen donuk karakterli ağrı** görülebilir; sondlanınca yumuşak, demineralize doku hissedilir. Radyografide demineralizasyon alanları tespit edilebilir.

- **Reversibl/İrreversibl Pulpitis**

Reversibl pulpitis: Soğuk uyaranla tetiklenen, ancak kısa sürede geçen ağrı mevcuttur; ancak çoğu zaman çürük, derin restorasyon veya yakın zamanda yapılmış restoratif işlem öyküsü vardır.

İrreversibl pulpitis: Sıcak veya soğukla tetiklenen, uzun süre devam eden, zonklayıcı nitelikte ağrı; çoğu zaman spontan ağrı da görülür. Dentin hassasiyetinde ise ağrı spontan değildir ve uyaran kaldırıldığında hızla kaybolur.

- **Çatlak Diş Sendromu**

Çiğneme sırasında özellikle sert gıdalarla artan, bazen lokalize edilemeyen ağrı söz konusudur. Oklüzal yüzeyde mikroskobik çatlaklar, transillüminasyon veya büyütme altında görülebilir. Bazen sadece belirli yönlerde uygulanan kuvvetle ağrı provoke olur; bu, dentin hassasiyetinden ayrılmasında yardımcıdır.

- **Oklüzal Travma ve Parafonksiyonel Alışkanlıklar**

Yüksek restorasyon, maloklüzyon, bruksizm gibi durumlarda dişte basınç, dolgunluk, sızı hissi ve çiğneme sırasında rahatsızlık görülebilir. Bu ağrı, hava veya termal uyarılarla tetiklenen klasik dentin hassasiyetinden farklı bir klinik seyir gösterir.

- **Postoperatif Hassasiyet ve Restoratif Nedenler**

Yeni yapılmış kompozit restorasyonlar sonrası görülebilen, özellikle soğukla artan hassasiyet; dentin tabakasının kalınlığı, adeziv uygulama hataları veya polimerizasyon büzülmesine bağlı olabilir. Bu durumda ilgili dişte yakın zamanda yapılan restoratif işlem öyküsü tipiktir.

GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dentin hassasiyetinin tedavisi, çok boyutlu bir yaklaşım gerektirir. Çünkü hem dentin tübüllerinin açık olduğu anatomik durum hem de hastanın diyet, oral hijyen alışkanlıkları ve fonksiyonel parafonksiyonlar gibi davranışsal faktörleri tedavinin başarısını doğrudan etkiler (Gillam, 2017).

Tedaviler genel olarak **ev tipi** ve **klinik uygulamalar** şeklinde iki ana gruba ayrılır. Modern yaklaşımlar arasında ise nanoteknoloji, biyomimetik materyaller ve yeni jenerasyon remineralizan sistemler öne çıkmaktadır.

1. Tedavinin Genel Prensipleri ve Basamaklı Yaklaşım (Grover et al., 2022)

- Doğru Tanı ve Etiyolojinin Belirlenmesi

Non-kariojen servikal lezyonlar, çatlaklar, pulpal patoloji, oklüzal travma vb. ayırıcı tanıda mutlaka dışlanmalıdır. Asidik diyet, aşırı/yanlış fırçalama, bruksizm, periodontal tedavi sonrası kök yüzeyi açığa çıkması gibi predispozan faktörler değerlendirilmelidir.

- Hastaya özgü risk faktörü yönetimi

Asitli içeceklerin tüketiminin sınırlandırılması, fırçalama tekniğinin değiştirilmesi, travmatik alışkanlıkların (ör. bruksizm) kontrolü gibi davranışsal değişiklikler ilk basamaktır.

- Basamaklı tedavi yaklaşımı

Birinci basamak: Eğitim, davranış değişikliği, ev tipi desensitize edici diş macunları.

İkinci basamak: Klinik ortamda uygulanan topikal ajanlar (flor vernikleri, oksalatlar, rezin bazlı sealantler vb.).

Üçüncü basamak: Restoratif tedaviler, periodontal cerrahi girişimler, lazer tedavileri veya kombinasyon protokolleri (Dam et al., 2022).

2. Ev Tipi Tedavi Mekanizmaları

İlk basamak her zaman nedensel faktörlerin kontrolü olmalıdır (Özyurt, 2018). Asitli içeceklerin (gazlı içecekler, enerji içecekleri, meyve suları) sıklığı ve süresi azaltılmalı; pipet kullanımı teşvik edilmelidir. Asidik gıda tüketimi sonrası hemen fırçalama yerine, suyla çalkalama ve en az 20–30 dakika bekledikten sonra fırçalama önerilir. Aşırı kuvvet uygulamadan, yumuşak kıllı fırça ve düşük abrazyonlu macun önerilir. Bruksizm varlığında gece plağı ve gerekirse medikal/psikolojik destek sağlanmalıdır. Bu önlemler; tübül açıklığını artıran faktörlerin azaltılmasıyla, desensitize edici ajanların etkinliğini de artırır.

• Desensitize Edici Diş Macunları

Ev tipi yönetimin en önemli basamağı, günlük desensitize edici diş macunu kullanımıdır. Bu ürünler genellikle antiplak/antikariyojen ajanlara ek olarak spesifik desensitize edici bileşenler içerir ve hem semptomatik rahatlama hem de uzun dönem idame tedavisi sağlar (Ayan et al., 2025).

a) Potasyum nitrat içeren macunlar

Yüksek konsantrasyondaki potasyum iyonlarının dentin tübüllerinden pulpal sinir ucuna difüze olarak, sinir membranında kalıcı depolarizasyon oluşturduğu ve uyarılabilirliği azalttığı kabul edilir. Birçok klinik çalışma ve meta-analiz, potasyum nitrat içeren macunların plaseboya göre hassasiyeti anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir. Ancak etkinin ortaya çıkması genellikle birkaç haftalık düzenli kullanımı gerektirir (Bae et al., 2015).

b) Stannous florür (SnF₂) içeren macunlar

Stannous iyonu, dentin yüzeyinde ve tübül ağızlarında az çözünür kalay fosfat/oksit kompleksleri oluşturarak tübülleri tıkar; aynı zamanda antibakteriyel etki ve mine/kök yüzeyi üzerinde koruyucu bir “smear” tabakası sağlar (Tao et al., 2020).

c) Arjinin ve kalsiyum karbonat içeren macunlar

8% arjinin + kalsiyum karbonat + florid kombinasyonu, dentin yüzeyine bağlanan bir kalsiyum-fosfat zengin tabaka oluşturur; bu tabaka tübül ağzlarını tıkar ve asitlere karşı nispeten dirençlidir (Yang et al., 2016).

d) Kalsiyum sodyum fosfosilikat (bioaktif cam) içeren macunlar

Bioaktif cam partikülleri, tükürükle temas ettiğinde kalsiyum ve fosfat iyonlarını serbest bırakır; hidroksiapatit benzeri kristaller oluşturur ve dentin tübüllerini kalıcı şekilde tıkayan bir mineral tabaka geliştirir. Son dönem sistematik derlemeler, bioaktif cam bazlı ev tipi ve tek uygulamalı profesyonel desensitizerlerin hassasiyet üzerinde anlamlı ve kalıcı azalma sağladığını göstermektedir (Al-Haddad et al., 2025).

e) Kazein fosfopeptid – amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) ve nano-hidroksiapatit

Bu ajanlar; remineralizasyonu destekleyerek dentin tübüllerinin mineralize tıkaç ile kapanmasını sağlar. Dentin hassasiyeti üzerindeki etkileriyle ilgili klinik çalışmalar giderek artmakta ve özellikle arjinin/potasyum nitrat gibi ajanlarla kombine edildiğinde ek fayda sağladığı bildirilmektedir (Ayan et al., 2025).

- **Ağız Gargaraları ve Topikal Jeller**

Ev tipi destek tedavi olarak florür ve potasyum içeren gargaralar, desensitize edici jeller veya vernik benzeri ürünler kullanılabilir. Bu ajanlar genellikle tübül oklüzyonu ve/veya nöral modülasyon üzerinden etkili olur ve diş macunları ile kombine edildiğinde ek fayda sağlayabilir. Ancak kanıt düzeyi, diş macunlarına kıyasla daha sınırlıdır (Özyurt, 2018).

3. Klinik Tedavi Mekanizmaları

- **Florür Vernikleri (NaF, SnF₂ vb.)**

5% NaF vernik, dentin hassasiyeti yönetiminde en yaygın kullanılan profesyonel ajandır. Kalsiyum florür benzeri kristallerin oluşumu ve kök yüzeyinde mineralize bir tabaka ile dentin tübüllerinin tıkanmasını sağlar (Osmari et al., 2018). SnF₂ içeren vernikler de benzer mekanizmayla, ancak ek olarak antibakteriyel etkileriyle tercih edilebilmektedir.

- **Potasyum Oksalat ve Diğer Kimyasal Tübül Oklüzanları**

Potasyum oksalat ve çeşitli kalsiyum/stronsiyum oksalat solüsyonları veya jelleri, dentin yüzeyinde az çözünür kristaller oluşturarak tübül ağzlarını doldurur (Osmari et al., 2018). Glutaraldehit (örn. 5% glutaraldehit + HEMA içeren ajanlar) gibi protein presipitanları da tübül içinde protein koagülasyonu

yaparak sıvı hareketini azaltır ve sıklıkla adeziv sistemlerle kombinasyon halinde kullanılır (Al-Sabbagh et al., 2009).

- **Rezine Dayalı Sealantler ve Adeziv Sistemler**

Self-etch veya total-etch rezin adezivler, penetrasyon derinliklerine bağlı olarak tübüleri tamamen doldurabilen rezin tag'ları oluşturur. Servikal bölgede ince bir adeziv tabaka veya akışkan kompozit uygulanması, hem tübül oklüzyonu sağlar hem de servikal non-kariojen lezyonların tedavisini mümkün kılar. Bununla birlikte, adezivlerin uzun dönem stabilitesi ve marjinal sızıntı riski göz önünde bulundurulmalı; asidik ortam ve fırçalama aşınması ile zaman içinde etkinlik azalabileceği kabul edilmelidir (Al-Sabbagh et al., 2009).

- **Restoratif Tedaviler**

Dentin hassasiyeti sıklıkla non-karyojen servikal lezyonlar (NCCL) ile birliktedir. Bu durumlarda, yalnızca desensitize edici ajanlar yerine restoratif tedavi gerekebilir. Cam iyonomer simanlar kimyasal bağlanma, flor salımı ve kök yüzeyine uyum avantajları nedeniyle hassas servikal lezyonlarda sıklıkla tercih edilir. Resin modifiye cam iyonomerler ve kompozit rezinler, estetik ve mekanik dayanıklılık avantajına sahiptir; adeziv sistemlerle birlikte kullanılır (Liu et al., 2020). Restoratif tedaviler, özellikle lezyon derin, ilerleyici veya estetik/fonksiyonel sorunlara yol açıyorsa, DH'nin kontrolünde kalıcı bir çözüm sunabilir (Al-Sabbagh et al., 2009).

- **Periodontal Cerrahi Girişimler**

Diş eti çekilmesi ve kök yüzeyinin açığa çıkması, özellikle servikal bölgede dentin hassasiyetinin önemli bir etiyolojik faktörüdür. Bu vakalarda kök örtücü cerrahiler (örn. serbest gingival greft, koroner pozisyonlu flep, bağ dokusu greftleri) hem kök yüzeyini örtmek hem de ataşman kazancı sağlamak amacıyla uygulanabilir (Dam et al., 2022).

- **Lazer Tedavileri**

Lazerler, DH tedavisinde giderek daha fazla ilgi gören teknikler arasındadır. Kullanılan başlıca lazer tipleri: Nd:YAG, Er:YAG, Er,Cr:YSGG, CO₂ ve diyet lazerlerdir (Sağ Güngör & Karabekiroğlu, 2018). Uygun dozlarda lazer enerjisi, dentin yüzeyinde erime ve yeniden kristalizasyon oluşturarak tübül ağzlarını daraltabilir veya tamamen tıkayabilir. Düşük düzey lazer tedavisinin (LLLT) pulpal sinir iletimini ve inflamatuvar mediatörleri modüle ederek ağrı eşliğini yükseltebileceği öne sürülmektedir (Javed et al., 2025).

4. Diğer Gelişmekte Olan Tedavi Yöntemleri

- İyontoferez

Florür veya diğer iyonların elektrik akımı yardımıyla dentin içine daha derin penetre edilmesini sağlar. Tarihsel olarak umut verici bir yöntem olmakla birlikte, güncel literatürde yaygın kullanımı sınırlıdır; cihaz gereksinimi ve maliyet gibi faktörler kısıtlayıcıdır (Dionysopoulos et al., 2023).

- Yeni nesil biyoaktif cam ve kalsiyum fosfat sistemleri

Hem ev tipi macunlarda hem de tek uygulamalı profesyonel ürünlerde kullanılan bu sistemler, dentin tübüllerini dolduran ve asidik ortama dirençli bir mineral tabaka oluşturmayı amaçlar (Liu et al., 2020). Güncel sistematik derlemeler, biyoaktif cam bazlı ajanların hassasiyet üzerindeki kısa–orta dönem etkisini desteklemekte, ancak farklı ürünler ve protokoller arasındaki karşılaştırmalar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır (Al-Haddad et al., 2025).

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. *J Clin Periodontol*, 14(5), 280-284. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1987.tb01533.x>
- Absi, E. G., Addy, M., & Adams, D. (1989). Dentine hypersensitivity. The development and evaluation of a replica technique to study sensitive and non-sensitive cervical dentine. *J Clin Periodontol*, 16(3), 190-195. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1989.tb01639.x>
- Addy, M. (2005). Tooth brushing, tooth wear and dentine hypersensitivity — are they associated? *International dental journal*, 55, 261-267. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1875-595X.2005.tb00063.x>
- Addy, M., & Smith, S. R. (2010). Dentin hypersensitivity: an overview on which to base tubule occlusion as a management concept. *J Clin Dent*, 21(2), 25-30.
- Addy, M., & West, N. (1994). Etiology, mechanisms, and management of dentine hypersensitivity. *Current opinion in periodontology*, 71-77.
- Aidos, M., Marto, C. M., Amaro, I., Cernera, M., Francisco, I., Vale, F., Marques-Ferreira, M., Oliveiros, B., Spagnuolo, G., Carrilho, E., Coelho, A., & Baptista Paula, A. (2024). Comparison of in-office and at-home bleaching techniques: An umbrella review of efficacy and post-operative sensitivity. *Heliyon*, 10(3). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25833>
- Al-Haddad, A., Alarami, N., Alshammari, A. F., & Madfa, A. A. (2025). Efficacy of bioactive glass-based desensitizer compared to other desensitizing agents or techniques in dentin hypersensitivity: a systematic review. *BMC Oral Health*, 25(1), 899. <https://doi.org/10.1186/s12903-025-06288-5>
- Al-Sabbagh, M., Brown, A., & Thomas, M. V. (2009). In-Office Treatment of Dentinal Hypersensitivity. *Dental Clinics of North America*, 53(1), 47-60. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cden.2008.11.003>
- Alcântara, P. M., Barroso, N. F. F., Botelho, A. M., Douglas-de-Oliveira, D. W., Gonçalves, P. F., & Flecha, O. D. (2018). Associated factors to cervical dentin hypersensitivity in adults: a transversal study. *BMC Oral Health*, 18(1), 155. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0616-1>
- Altıncı, P., Can, G., & Özer, A. (2009). Diş aşınmaları. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 3(2), 352-360.
- Ayan, G., Misilli, T., & Buldur, M. (2025). Home-use agents in the treatment of dentin hypersensitivity: clinical effectiveness evaluation with different measurement methods. *Clin Oral Investig*, 29(1), 63. <https://doi.org/10.1007/s00784-025-06155-1>

- Bae, J.-H., Kim, Y.-K., & Myung, S.-K. (2015). Desensitizing toothpaste versus placebo for dentin hypersensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(2), 131-141. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jcpe.12347>
- Bartlett, D., & O'Toole, S. (2019). Tooth wear and aging. *Australian Dental Journal*, 64(S1), S59-S62. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/adj.12681>
- Bernhardt, O., Gesch, D., Splieth, C., Schwahn, C., Mack, F., Kocher, T., Meyer, G., John, U., & Kordass, B. (2004). Risk factors for high occlusal wear scores in a population-based sample: results of the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Int J Prosthodont*, 17(3), 333-339.
- Carvalho, T. S., Colon, P., Ganss, C., Huysmans, M. C., Lussi, A., Schlueter, N., Schmalz, G., Shellis, P. R., Björg Tveit, A., & Wiegand, A. (2016). Consensus Report of the European Federation of Conservative Dentistry: Erosive tooth wear – diagnosis and management. *Swiss Dent J*, 126(4), 342-346. <https://doi.org/10.61872/sdj-2016-04-143>
- Chen, C., Huang, X., Zhu, W., Ding, C., Huang, P., & Li, R. (2021). H2O2 gel bleaching induces cytotoxicity and pain conduction in dental pulp stem cells via intracellular reactive oxygen species on enamel/dentin disc. *PLoS One*, 16(9), e0257221. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257221>
- Chen, C., Huang, X., Zhu, W., Ding, C., Huang, P., & Li, R. (2021). TRPA1 triggers hyperalgesia and inflammation after tooth bleaching. *Scientific Reports*, 11(1), 17418. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97040-w>
- Chiego, D. J., Jr. (1995). The early distribution and possible role of nerves during odontogenesis. *Int J Dev Biol*, 39(1), 191-194.
- Dam, V. V., Nguyen, T. H., Trinh, H. A., Dung, D. T., & Hai, T. D. (2022). Advances in the Management of Dentin Hypersensitivity: An Updated Review. *The Open Dentistry Journal*, 16. <https://doi.org/doi:10.2174/18742106-v16-e2201130>
- Davari, A., Ataei, E., & Assarzadeh, H. (2013). Dentin hypersensitivity: etiology, diagnosis and treatment; a literature review. *J Dent (Shiraz)*, 14(3), 136-145.
- Dionysopoulos, D., Gerasimidou, O., & Beltes, C. (2023). Dentin Hypersensitivity: Etiology, Diagnosis and Contemporary Therapeutic Approaches—A Review in Literature. *Applied Sciences*, 13(21), 11632. <https://www.mdpi.com/2076-3417/13/21/11632>
- Distler, W., Bronner, H., Hickel, R., & Petschelt, A. (1993). Die Säurefreisetzung beim Verzehr von zuckerfreien Fruchtbonbons in der Mundhöhle in vivo. *Dtsch Zahn*(1993), 48.
- Donassollo, S. H., Donassollo, T. A., Coser, S., Wilde, S., Uehara, J. L. S., Chisini, L. A., Correa, M. B., Cenci, M. S., & Demarco, F. F. (2021). Triple-blinded

- randomized clinical trial comparing efficacy and tooth sensitivity of in-office and at-home bleaching techniques. *Journal of Applied Oral Science*, 29.
- Favaro Zeola, L., Soares, P. V., & Cunha-Cruz, J. (2019). Prevalence of dentin hypersensitivity: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 81, 1-6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.12.015>
- Gernhardt, C. R. (2013). How valid and applicable are current diagnostic criteria and assessment methods for dentin hypersensitivity? An overview. *Clinical Oral Investigations*, 17(1), 31-40. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0891-1>
- Gillam, D. G. (2017). A New Perspective on Dentine Hypersensitivity – Guidelines for General Dental Practice. *Dent Update*, 44(1), 33--36, 39-42. <https://doi.org/10.12968/denu.2017.44.1.33>
- Grover, V., Kumar, A., Jain, A., Chatterjee, A., Grover, H. S., Pandit, N., Satpathy, A., Madhavan Pillai, B. R., Melath, A., Dhruvakumar, D., Thakur, R., Joshi, N. V., Deshpande, N., Dadlani, H., Meenakshi, A. A., Ashok, K. P., Reddy, K. V., Bhasin, M. T., Salaria, S. K.,...Ranganath, V. (2022). ISP Good Clinical Practice Recommendations for the management of Dentin Hypersensitivity. *J Indian Soc Periodontol*, 26(4), 307-333. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_233_22
- Holland, G. R., Narhi, M. N., Addy, M., Gangarosa, L., & Orchardson, R. (1997). Guidelines for the design and conduct of clinical trials on dentine hypersensitivity. *J Clin Periodontol*, 24(11), 808-813. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb01194.x>
- Järvinen, V. K., Rytömaa, II, & Heinonen, O. P. (1991). Risk factors in dental erosion. *J Dent Res*, 70(6), 942-947. <https://doi.org/10.1177/00220345910700060601>
- Javed, F., Akhter, R., & Miletic, V. (2025). Effectiveness of lasers in managing dentine hypersensitivity: an umbrella review. *Lasers Med Sci*, 40(1), 454. <https://doi.org/10.1007/s10103-025-04656-9>
- Johansson, A. K., Lingström, P., & Birkhed, D. (2002). Comparison of factors potentially related to the occurrence of dental erosion in high- and low-erosion groups. *Eur J Oral Sci*, 110(3), 204-211. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.11211.x>
- Lee, H. E., Lin, C. L., Wang, C. H., Cheng, C. H., & Chang, C. H. (2002). Stresses at the cervical lesion of maxillary premolar--a finite element investigation. *J Dent*, 30(7-8), 283-290. [https://doi.org/10.1016/s0300-5712\(02\)00020-9](https://doi.org/10.1016/s0300-5712(02)00020-9)
- Lee, W. C., & Eakle, W. S. (1996). Stress-induced cervical lesions: review of advances in the past 10 years. *J Prosthet Dent*, 75(5), 487-494. [https://doi.org/10.1016/s0022-3913\(96\)90451-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3913(96)90451-5)

- Levitch, L. C., Bader, J. D., Shugars, D. A., & Heymann, H. O. (1994). Non-carious cervical lesions. *J Dent*, 22(4), 195-207. [https://doi.org/10.1016/0300-5712\(94\)90107-4](https://doi.org/10.1016/0300-5712(94)90107-4)
- Liu, X.-X., Tenenbaum, H. C., Wilder, R. S., Quock, R., Hewlett, E. R., & Ren, Y.-F. (2020). Pathogenesis, diagnosis and management of dentin hypersensitivity: an evidence-based overview for dental practitioners. *BMC Oral Health*, 20(1), 220. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01199-z>
- Lussi, A., Hellwig, E., Zero, D., & Jaeggi, T. (2006). Erosive tooth wear: diagnosis, risk factors and prevention. *Am J Dent*, 19(6), 319-325.
- Lussi, A., & Schaffner, M. (2000). Progression of and risk factors for dental erosion and wedge-shaped defects over a 6-year period. *Caries Res*, 34(2), 182-187. <https://doi.org/10.1159/000016587>
- Magalhães, A. C., Wiegand, A., Rios, D., Honório, H. M., & Buzalaf, M. A. R. (2009). Insights into preventive measures for dental erosion. *Journal of Applied Oral Science*, 17.
- Matthews, B., & Vongsavan, N. (1994). Interactions between neural and hydrodynamic mechanisms in dentine and pulp. *Arch Oral Biol*, 39 Suppl, 87s-95s. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(94\)90193-7](https://doi.org/10.1016/0003-9969(94)90193-7)
- Meurman, J. H., & ten Gate, J. M. (1996). Pathogenesis and modifying factors of dental erosion. *European Journal of Oral Sciences*, 104(2), 199-206. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1996.tb00068.x>
- Osmari, D., Fraga, S., Ferreira, A. C. O., Eduardo, C. P., Marquezan, M., & Silveira, B. L. D. (2018). In-office Treatments for Dentin Hypersensitivity: A Randomized Split-mouth Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent*, 16(2), 125-130. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a40299>
- Ozen, T., Orhan, K., Avsever, H., Tunca, Y. M., Ulker, A. E., & Akyol, M. (2009). Dentin hypersensitivity: a randomized clinical comparison of three different agents in a short-term treatment period. *Oper Dent*, 34(4), 392-398. <https://doi.org/10.2341/08-118>
- Özyurt, E. (2018). DENTİN HASSASIYETİ TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 28(2), 253-262. <https://doi.org/10.17567/ataunidfd.419061>
- Pontes, M., Gomes, J., Lemos, C., Leão, R., Moraes, S., Vasconcelos, B., & Pellizzer, E. (2020). Effect of Bleaching Gel Concentration on Tooth Color and Sensitivity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Operative Dentistry*, 45(3), 265-275. <https://doi.org/10.2341/17-376-l>
- Rocha, M. O. C., Cruz, A. A. C. F., Santos, D. O., Douglas-De-Oliveira, D. W., Flecha, O. D., & GonÇAlves, P. F. (2020). Sensitivity and specificity of

- assessment scales of dentin hypersensitivity – an accuracy study. *Brazilian Oral Research*, 34.
- Rytömaa, I., Järvinen, V., Kanerva, R., & Heinonen, O. P. (1998). Bulimia and tooth erosion. *Acta Odontol Scand*, 56(1), 36-40. <https://doi.org/10.1080/000163598423045>
- Sağ Güngör, F., & Karabekiroğlu, S. (2018). [Dentin hassasiyetinin tedavisi ve lazerler]. *Selcuk Dental Journal*, 5(1), 91-102. <https://doi.org/10.15311/selcukdentj.342116>
- Scheutzel, P. (1996). Etiology of dental erosion--intrinsic factors. *Eur J Oral Sci*, 104(2 (Pt 2)), 178-190. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1996.tb00066.x>
- Smith, R. G. (1997). Gingival recession. Reappraisal of an enigmatic condition and a new index for monitoring. *J Clin Periodontol*, 24(3), 201-205. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb00492.x>
- Sobral, A. P. T., Santos, E. M., Aranha, A. C., Soares, P. V., Moriyama, C. M., Gonçalves, M. L. L., Ribeiro, R. A., Motta, L. J., Horliana, A. C. R. T., Fernandes, K. P. S., Mesquita-Ferrari, R. A., & Bussadori, S. K. (2021). The control of pain due to dentin hypersensitivity in individuals with molar–incisor hypomineralisation: a protocol for a randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*, 11(3), e044653. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044653>
- Tao, D., Ling, M. R., Feng, X.-p., Gallob, J., Souverain, A., Yang, W., & Alavi, A. (2020). Efficacy of an anhydrous stannous fluoride toothpaste for relief of dentine hypersensitivity: A randomized clinical study. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(8), 962-969. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jcpe.13305>
- Thomas, M. S. (2011). Dentin hypersensitivity. *J Am Dent Assoc*, 142(1), 16; author reply 16-18. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0001>
- Wang, X., & Lussi, A. (2010). Assessment and management of dental erosion. *Dent Clin North Am*, 54(3), 565-578. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.03.003>
- Yadav, S. (2011). A Study on Prevalence of Dental Attrition and its Relation to Factors of Age, Gender and to the Signs of TMJ Dysfunction. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, 11(2), 98-105. <https://doi.org/10.1007/s13191-011-0076-7>
- Yang, Z., Wang, F., Lu, K., Li, Y.-h., & Zhou, Z. (2016). Arginine-containing desensitizing toothpaste for the treatment of dentin hypersensitivity: a meta-analysis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 8, 1 - 14.
- Zero, D. T., & Lussi, A. (2005). Erosion--chemical and biological factors of importance to the dental practitioner. *Int Dent J*, 55(4 Suppl 1), 285-290. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595x.2005.tb00066.x>

BÖLÜM 13

Diş Beyazlatma Tedavileri

Ezgi Türkoğlu Tarı¹

¹ Uzm. Dt., Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCHID ID: 0009-0002-6458-209X

GİRİŞ

Estetik beklentilerin artmasıyla birlikte diş beyazlatma, modern diş hekimliğinin en çok talep edilen tedavilerinden biri hâline gelmiştir (Joiner, 2004). Hastalar yalnızca sağlıklı dişlere değil, aynı zamanda daha beyaz, daha genç ve daha estetik bir gülüşe sahip olmak istemektedir. Bu artan talep, beyazlatma materyallerinin kimyasal yapısından klinik protokollere ve destek teknolojilere kadar geniş bir alanda önemli yeniliklerin gelişmesini hızlandırmıştır (Carey, 2014).

Diş rengindeki değişimler; genetik faktörler, yaşlanma, çevresel etkenler, diyet alışkanlıkları, tütün kullanımı, dental materyaller ve sistemik nedenlere bağlı olarak oluşabilir (Ontiveros & Paravina, 2009). Renklenmenin doğru analiz edilmesi, tedavinin başarısı için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle diş beyazlatma yalnızca kozmetik bir müdahale değil, aynı zamanda dental doku biyolojisi ve renk biliminin iyi anlaşılmasını gerektiren klinik bir işlemdir.

Günümüzde uygulanan diş beyazlatma yöntemleri temel olarak iki kategoriye ayrılır: ofis tipi beyazlatma ve ev tipi beyazlatma. Ofis tipi uygulamalarda yüksek konsantrasyonlu hidrojen peroksit veya karbamid peroksit ajanları kullanılırken, ev tipi uygulamalarda daha düşük konsantrasyonlu ajanlarla kontrollü ve kademeli bir etki sağlanır (Suliman, 2005). Bunun yanında son yıllarda PAP (phthalimidoperoxycaproic acid) bazlı sistemler ve remineralizan içerikli ürünler gibi alternatif yöntemler de dikkat çekmektedir (Enax & Epple, 2018).

Diş beyazlatmanın temel mekanizması, organik pigment moleküllerinin oksidatif reaksiyonlarla yapısal olarak değiştirilmesi prensibine dayanır (Kwon & Wertz, 2015). Hidrojen peroksit ve karbamid peroksit, serbest oksijen radikalleri oluşturarak kromofor yapıların parçalanmasını sağlar. Bu reaksiyon hem mine yüzeyinde hem de dentin tabakasında gerçekleşir. Ancak oksidatif süreçler aynı zamanda dentin hassasiyeti gibi geçici yan etkilere yol açabilir (Li & Greenwall, 2013). Bu nedenle güncel klinik protokoller, hassasiyeti azaltıcı ajanlar ve remineralizan bileşenlerin kullanımını giderek daha fazla içermektedir (Minoux & Serfaty, 2008).

Tüm bu gelişmeler, diş beyazlatmanın yalnızca kozmetik bir işlem olmaktan çıkıp biyokimyasal, materyal bilimsel ve klinik yönleri olan çok boyutlu bir tedavi alanına dönüşmesine katkı sağlamıştır. Bu bölüm, diş beyazlatmanın bilimsel temelleri, klinik uygulamaları, güvenlik profili ve gelişen teknolojilerini güncel literatüre dayanarak kapsamlı biçimde ele almayı amaçlamaktadır.

DİŞ RENKLENMELERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Diş renklenmeleri, etiyoloji ve oluşum mekanizmalarına bağlı olarak ekstrinsik, intrinsik, olmak üzere iki ana başlık altında incelenir (HATTAB et al., 1999). Doğru sınıflandırma, uygulanacak beyazlatma tedavisinin etkinliği açısından kritik öneme sahiptir (Ontiveros & Paravina, 2009).

Ekstrinsik Renklenmeler

Ekstrinsik renklenmeler, dış yüzeyinde yer alan pelikül tabakası üzerine dış kaynaklı pigmentlerin adsorpsiyonu ile meydana gelir. Mine yapısına penetre olmadığından tedaviye en iyi yanıt veren renklenme tipidir (Eriksen & Nordbø, 1978)

Gıda ve İçecek Kaynaklı Pigmentler: Kahve, çay, kırmızı şarap, kola gibi içeceklerde bulunan tanen, polifenol ve kromojenler, zamanla pellicle üzerine bağlanarak sarı-kahverengi lekeler oluşturur. (Eriksen & Nordbø, 1978)

Tütün Ürünleri: Sigara ve nargile dumanındaki katran, nikotin ve aromatik hidrokarbonlar koyu kahverengi hatta siyaha yakın bir yüzeysel renklenmeye yol açar (Karanjkar et al., 2023)

İlaç Kaynaklı Lekelenmeler: Klorheksidin uzun süre kullanıldığında kahverengi lekelenme oluşturabilir (Bagis et al., 2011). Demir preparatları siyaha yakın metalik lekelenmelere neden olabilir (Pani et al., 2015).

Bakteriyel Kaynaklı Renklenmeler: Kromojenik bakterilerin üremesi, özellikle çocuklarda yeşilimsi-siyah lekeler oluşturabilir (Kumar et al., 2025).

Tedavi Yaklaşımları

Profesyonel temizlik ve polisaj

Air-polishing

Düşük konsantrasyonlu HP/CP beyazlatma

Alışkanlık kontrolü (tütün, kahve vb.)

Ekstrinsik renklenmeler genellikle en hızlı ve başarılı sonuç alınan sınıftır (Epple et al., 2019).

İntrinsik Renklenmeler

İntrinsik renklenmeler, mine veya dentin dokusunun iç yapısındaki değişiklikler nedeniyle oluşur. Pigmentler diş dokusuna gömülü olduğundan tedavi daha zordur ve daha yoğun beyazlatma protokolleri gerekebilir (Epple et al., 2019).

Tetrasiklin Renklenmeleri: Tetrasiklin antibiyotiklerinin gelişmekte olan diş dokularına bağlanmasıyla oluşur. Diş yüzeyinde gri, kahverengi veya mavi bantlar ile karakterizedir. Çok dirençli oldukları için uzun süreli kombine beyazlatma gerekir (Sánchez et al., 2004).

Florozis: Çocukluk döneminde yüksek flor maruziyeti sonucu mine poröz hale gelir; beyaz opak çizgilerden kahverengi çukurcuklara kadar değişen renklenmeler görülebilir (Farid & Khan, 2012).

Travma ve Pulpa Patolojileri: Travma sonrası gelişen pulpa kanaması veya nekrozu sonucu hemoglobin yıkım ürünleri dentin tübüllerine diffüze olur ve gri-kahverengi bir renklenme oluşturur. Tek diş beyazlatma (walking bleach) sıklıkla kullanılır (Abbott & Heah, 2009).

Yaşa Bağlı Dentin Kalınlaşması: Yaşla birlikte dentin kalınlaşır ve rengi koyulaşır, mine ise incelenerek dentin renginin daha görünür hâle gelmesine yol açar (Xie et al., 2023).

DİŞ BEYAZLATMA TEDAVİLERİNDE KULLANILAN AJANLAR

Diş beyazlatma tedavilerinde en sık kullanılan aktif ajanlar, organik pigmentleri okside ederek renk açılması sağlayan kimyasal bileşiklerdir. Bu ajanların çoğu peroksit bazlıdır ve beyazlatma etkileri, mine ve dentin içine nüfuz ederek pigmentlerin moleküler yapısını parçalama yeteneklerine dayanır. Klinik ve ev tipi beyazlatma ürünlerinde en yaygın kullanılan iki ajan hidrojen peroksit (HP) ve karbamid peroksit (CP) olup, bunlar beyazlatma etkinliği, penetrasyon hızları, pH özellikleri ve uygulama alanları bakımından farklılık gösterir (Féliz-Matos et al., 2014). Aşağıdaki bölümlerde bu iki ajan hem kimyasal hem de klinik açıdan detaylı biçimde ele alınmaktadır.

Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit, hem ofis tipi hem de bazı ev tipi beyazlatma ürünlerinde doğrudan kullanılan güçlü bir oksidatif ajandır. Moleküler yapısının küçük olması, mine prizmleri ve dentin tübülleri boyunca hızlı difüzyonuna imkân tanır, bu da beyazlatmanın hem yüzeysel hem de derin dokularda etkili olmasını sağlar. Hidrojen peroksit uygulandığında kararsız yapısı nedeniyle su ve oksijene ayrışır; bu süreçte hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidroperoksil radikali gibi reaktif oksijen türleri açığa çıkar. Bu radikaller, pigment moleküllerinin konjuge çift bağlarını okside ederek onları daha küçük ve renksiz bileşiklere dönüştürür. Bu nedenle hidrojen peroksit beyazlatmanın en hızlı etkili ajanıdır (Féliz-Matos et al., 2014).

Ancak hızlı etkinin bir bedeli vardır: hidrojen peroksit özellikle yüksek konsantrasyonlarda dentin hassasiyeti, geçici inflamasyon ve pulpada stres oluşturabilir. Ayrıca saf hâlde asidik yapıda olduğundan, ticari ürünlerde genellikle nötral veya hafif alkali pH'a ayarlanır. Klinik uygulamalarda ışık, ısı veya metal iyonları gibi katalizörlerle etkinliği artırılabilir, ancak araştırmalar beyazlatma etkisinin esas olarak kimyasal oksidasyondan kaynaklandığını, ışık aktivasyonunun ek katkısının sınırlı olduğunu göstermektedir (Malcangi et al., 2023).

Karbamid Peroksit

Karbamid peroksit, özellikle ev tipi beyazlatma sistemlerinin temel bileşenidir ve daha yavaş, kontrollü bir beyazlatma sağlar (Malcangi et al., 2023). Karbamid

peroksit ağız ortamına girdiğinde üre ve hidrojen peroksit'e ayrışır; örneğin %10 CP yaklaşık %3,5 HP açığa çıkarır. Bu kontrollü ayrışma, beyazlatmanın daha uzun süre devam etmesini ve HP'nin daha stabil çalışmasını sağlar. Ürenin ayrışması sırasında oluşan amonyak ağız pH'nın yükselmesine katkıda bulunur, bu durum hem HP'nin etkinliğini artırır hem de mine yüzeyinin demineralizasyon riskini azaltabilir.

Karbamid peroksitin en belirgin avantajı, hidrojen peroksit'e göre daha düşük hassasiyet oluşturmaması ve kontrollü salınım sayesinde uzun süreli kullanım için uygun olmasıdır (Malcangi et al., 2023). Bu nedenle gece plaklarıyla kullanılan ev tipi sistemlerde altın standart hâline gelmiştir. Ancak daha yavaş ayrışması nedeniyle hızlı sonuç isteyen hastalarda tek başına yeterli olmayabilir; böyle durumlarda ofis tipi HP ile kombine protokoller tercih edilebilir.

Sodyum Perborat

Sodyum perborat, geçmişte özellikle devital dişlerin “walking bleach” tekniğinde sık kullanılan bir intra-koronal beyazlatma ajanıydı. Su veya %30'luk hidrojen peroksitle karıştırılarak pulpa odasına yerleştirilir ve birkaç gün bekletilirdi (Barakah & Alwakeel, 2019). Ancak sodyum perboratın parçalanması sonucu ortaya çıkan bor bileşikleri ve yüksek konsantrasyonlu oksidan yükü, hem lokal doku iritasyonu hem de olası sistemik toksisite açısından sorgulanmaya başlanmıştır (Mayer et al., 2024).

Son yıllarda biyogüvenlik endişeleri ve regülasyonlardaki kısıtlamalar nedeniyle, sodyum perborat pek çok ülkede diş beyazlatma amacıyla rutin klinik kullanımdan büyük ölçüde çekilmiş, yerini daha güvenli kabul edilen düşük konsantrasyonlu hidrojen peroksit/karbamid peroksit bazlı sistemlere bırakmıştır (Frank et al., 2022). Güncel klinik rehberler, devital diş beyazlatmasında mümkün olduğunca sodyum perborat yerine daha biyoyumlu ve kontrollü ajanların kullanılmasını önermektedir.

Yeni Nesil Diş Beyazlatma Ajanı Olarak PAP

Diş beyazlatma alanında peroksit bazlı ajanlara alternatif olarak geliştirilen yeni nesil maddelerden biri de PAP (phthalimidoperoxycaproic acid) olarak adlandırılan organik peroksi asittir (Frank et al., 2022). PAP, kimyasal yapısı gereği oksidatif nitelikte olmasına rağmen hidrojen peroksit veya karbamid peroksit gibi reaktif oksijen radikalleri oluşturmada etki gösterir (Pascolutti & de Oliveira, 2021). Bu özellik, hem beyazlatma sürecinin daha kontrollü ilerlemesini sağlar hem de dentin hassasiyeti gibi yaygın yan etkilerin görülme olasılığını düşürür. PAP'ın oksidatif kapasitesi, pigment moleküllerinin konjuge çift bağlarını parçalayarak onların kromofor özelliklerini kaybetmesine neden olur; ancak bu işlem serbest radikal mekanizmasından farklı olarak daha hedefli ve daha sınırlı bir oksidasyon yaratır. Bu yüzden PAP ajanları özellikle hassas diş

yapısına sahip bireylerde daha tolere edilebilir seçenekler arasında yer alır (Pascolutti & de Oliveira, 2021).

PAP formülasyonlarının önemli avantajlarından biri, genellikle remineralizan bileşenlerle birlikte kullanılmasıdır. Modern PAP ürünlerinde sıkça hidroksiapatit, potasyum nitrat, sodyum sitrat veya kalsiyum fosfat türevleri bulunur. Bu maddeler, beyazlatma işlemi sırasında mine yüzeyinin mineral dengesinin korunmasına yardımcı olur; özellikle hidroksiapatit partikülleri mine yüzeyindeki mikroskobik düzensizlikleri doldurarak hem ışık yansıtma özelliklerini iyileştirir hem de mineyi mekanik olarak güçlendirir. Bu çift etki sayesinde PAP hem beyazlatıcı hem de “mine iyileştirici” ürün sınıfında değerlendirilebilir. Buna karşın, PAP’ın beyazlatma gücü bazı dirençli intrensek renklenmelerde peroksit bazlı ajanlar kadar hızlı veya yoğun olmayabilir; bu nedenle PAP genellikle hafif-orta düzey renklenmelerde veya hassasiyet riski yüksek hastalarda ilk tercih olarak önerilir (Müller-Heupt et al., 2023).

Ayrıca PAP’ın kimyasal olarak daha stabil bir bileşik olması, depolama koşullarında daha uzun süre etkinliğini koruyabilmesine olanak tanır. Peroksitlerin ısı, ışık veya nemle hızla parçalanabildiği bilinirken PAP formülasyonları bu dış etkenlere karşı daha dayanıklıdır. Bu özellik özellikle ev tipi beyazlatma ürünlerinde pratik bir avantaj sağlar (Pascolutti & de Oliveira, 2021). PAP’ın bir diğer önemli noktası ise doku penetrasyonunun peroksitlere göre daha sınırlı olmasıdır; bu durum beyazlatmanın esas olarak mine düzeyinde gerçekleştiği anlamına gelir. Dentin tabakasına nüfuz eden derin bir oksidasyon oluşturmadığı için, pulpada geçici inflamasyon veya “zinger” tipi keskin hassasiyet atakları oluşturma riski belirgin şekilde düşüktür. Bununla birlikte, PAP’ın derin dentin rengini hedef alan bir ajan olmaması, özellikle travma sonrası oluşan tek diş renklenmeleri veya tetrasiklin bantlanmaları gibi dirençli intrensek lekelerde etkinliğini sınırlayabilir.

Güncel klinik araştırmalar, PAP içeren ürünlerin hafif renklenmelerde peroksit bazlı ürünlere oldukça yakın bir etkinlik sağladığını, ayrıca mine yüzeyinin pürüzlülüğünü ve mineral kaybını azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Müller-Heupt et al., 2023). Bu nedenle PAP tabanlı sistemler günümüzde “estetik ve biyoyumlu beyazlatma” yaklaşımının önemli bir temsilcisi hâline gelmiştir. Özellikle genç bireylerde, mine yapısı zayıf olanlarda, ortodonti sonrası hassasiyet yaşayanlarda, hamile veya emziren bireylerde peroksit içermeyen bir alternatif sunması açısından klinisyenler tarafından giderek daha fazla tercih edilmektedir (Pascolutti & de Oliveira, 2021).

DIŞ BEYAZLATMA YÖNTEMLERİ

Diş beyazlatma tedavileri klinik uygulama şekillerine göre temel olarak vital, devital ve ofis tipi, ev tipi, kombine yaklaşımlar şeklinde değerlendirilir.

Vital Beyazlatma Yöntemleri

Ofis Tipi Beyazlatma

Ofis tipi beyazlatma, yüksek konsantrasyonlu hidrojen peroksit içeren ajanların diş hekimi kontrolünde uygulanmasıyla gerçekleştirilir ve hızlı sonuç alınmasıyla öne çıkar (Amaral et al., 2008). Bu yöntemde kullanılan ajanlar güçlü oksidatif etkiye sahip olduğu için işlem sırasında dişeti dokularının izolasyonu büyük önem taşır; aksi hâlde kimyasal iritasyon gelişebilir (Donly et al., 2005). Ofis ortamında uygulanan beyazlatma, özellikle yoğun renklenme yaşayan, hızlı estetik sonuç isteyen veya ev tipi tedaviyi düzenli uygulayamayacak hastalarda tercih edilir. Bazı protokollerde beyazlatıcı ajan ışık, lazer ya da LED gibi cihazlarla aktive edilmeye çalışılsa da güncel bilimsel veriler ışık kullanımının etkinlik üzerinde sınırlı bir fark yarattığını, beyazlatma etkisinin büyük oranda kimyasal oksidasyonla sağlandığını göstermektedir (Maran et al., 2019). Bununla birlikte bazı klinisyenler ışık kullanımının jel sıcaklığını artırarak reaksiyon hızını yükseltebildiğini ve bu nedenle kısmen katkı sağlayabileceğini ifade etmektedir (Marson et al., 2008).

Ev Tipi Beyazlatma

Ev tipi beyazlatma, daha düşük konsantrasyonlu karbamid peroksit veya hidrojen peroksit içeren ürünlerin hasta tarafından kişiye özel hazırlanmış şeffaf plakların içinde uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Bu yöntem ofis tipi uygulamalara göre daha yavaş etki gösterse de uzun süreli ve kontrollü bir oksidasyon sağladığı için oldukça kalıcı ve öngörülebilir bir sonuç sunar (Meireles et al., 2008). Ev tipi beyazlatmanın başarısı büyük ölçüde hastanın tedaviye uyumuna bağlıdır; plakların düzenli ve doğru sürede kullanılması, jel miktarının doğru ayarlanması ve renklenmeyi artırabilecek alışkanlıklardan kaçınılması önemlidir. Özellikle genç bireylerde, hafif-orta düzey renklenmelerde ve hassasiyete eğilimli hastalarda ev tipi beyazlatma güvenli bir seçim olarak öne çıkar (de Geus et al., 2018). Ayrıca uzun süreli düşük konsantrasyonlu ajan kullanımı pigmentlerin dentin düzeyinde de okside olmasını sağlayarak etkinliğin daha derin dokulara ulaşmasına olanak tanır (Meireles et al., 2008).

Kombine Tip Beyazlatma

Klinik uygulamalarda giderek daha fazla tercih edilen bir diğer yöntem ise kombine beyazlatma protokolleridir. Bu yaklaşımda tedavi hem ofis hem ev tipi aşamaları kapsar: ilk seansta yüksek konsantrasyonlu bir ofis tipi uygulama ile hızlı bir başlangıç etkisi elde edilir, ardından hasta ev tipi plaklarla daha düşük konsantrasyonlu jeli belirli bir süre kullanarak rengi stabilize eder (Donly et al., 2005). Kombine tedavi; tetrasiklin bantlanmaları, travma sonrası renk değişiklikleri, ileri yaşa bağlı dentin sararması gibi dirençli vakalarda tek başına uygulanan yöntemlere göre çok daha başarılıdır. Ayrıca ofis tipi uygulama

sonucu elde edilen hızlı beyazlatmanın kalıcılığını artırır, renk gerilemesi riskini önemli ölçüde azaltır. Kombine yaklaşım, hem hızlı sonuç hem de uzun dönem stabilite açısından çoğu klinisyen tarafından “altın standart” olarak kabul edilen stratejilerden biridir (Zhong et al., 2023).

Bu yöntemlerin her birinin etkinliği hastanın bireysel özelliklerinden etkilenir. Ağız hijyeni, tüketilen besinlerdeki kromojen miktarı, mevcut restorasyonlar, dentin kalınlığı, yaş gibi faktörler tedavi sürecinde önemli rol oynar. Özellikle kompozit, seramik veya metal destekli restorasyonların beyazlamayacağı mutlaka hastaya önceden açıklanmalı, gerekiyorsa tedavi sonrası restoratif planlamaya gidileceği belirtilmelidir. Tedavi modalitesinin doğru seçilmesi, uygulama sürecinin titizlikle yönetilmesi ve hastanın iyi bilgilendirilmesi hem estetik açıdan tatmin edici hem de uzun süre kalıcı sonuçlar elde edilmesini sağlar (Miranda et al., 2025).

Devital Beyazlatma Yöntemleri

Devital diş beyazlatma, travma, pulpa nekrozu, endodontik tedavi sonrası kanama ürünlerinin dentin tübüllerine infiltrasyonu veya restoratif materyallere bağlı olarak renk değiştiren kanal tedavili dişlerin aydınlatılmasında kullanılan özel bir yöntemdir. Vital beyazlatmadan farklı olarak işlem dişin dışından değil, iç yüzeyinden gerçekleştirilir. Bu nedenle “içten beyazlatma” olarak da adlandırılır. Renk değişikliğinin kaynağı genellikle dentin içerisindeki hemoglobin yıkım ürünlerinin oksidasyonu ya da zamanla dentin içine nüfuz etmiş organik pigmentlerdir. Bu pigmentler dişin vitalitesini kaybetmesiyle metabolize edilemediğinden, renklenme kalıcı hâle gelir ve diş beyazlatma yöntemleriyle tamamen giderilemeyebilir (Plotino et al., 2008).

Devital beyazlatmanın temel prensibi, beyazlatıcı ajanın pulpa odasına yerleştirilerek dentin tübülleri boyunca diffüze olmasına ve içten dışa doğru bir oksidasyon oluşturmaya dayanır. Bu amaçla günümüzde düşük konsantrasyonlu hidrojen peroksit veya karbamid peroksit bazlı ajanlar tercih edilir (Abbott & Heah, 2009). Daha önce çok yaygın olan sodyum perborat ise güvenlik endişeleri nedeniyle modern protokollerden büyük ölçüde çıkmış, yerini daha biyoyumlu ajanlara bırakmıştır. Uygulama sırasında kanal tedavisinin tam ve sızdırmaz şekilde yapılmış olması büyük önem taşır; aksi hâlde beyazlatıcı ajanların periodontal dokulara diffüzyonu dış kök rezorpsiyonu gibi istenmeyen komplikasyonlara yol açabilir (Rotstein & Friedman, 1991). Bu nedenle pulpa odasındaki kanal dolgusu üzerine mutlaka sağlam bir servikal bariyer yerleştirilir. Genellikle cam iyonomer veya rezin modifiye cam iyonomer materyaller bu amaçla kullanılır (Khedmat et al., 2021).

Tedavi protokolü çoğunlukla “walking bleach” tekniğiyle uygulanır. Bu yöntemde beyazlatıcı ajan pat kıvamında hazırlanarak pulpa odasına yerleştirilir, diş geçici bir dolgu ile kapatılır ve hasta ajan birkaç gün diş içinde etki ederken normal hayatına devam eder (Plotino et al., 2008). Ardından kontrol seansında

renk değerlendirilir; gerekli ise aynı işlem birkaç kez tekrarlanır. İçten beyazlatmanın etkinliği genellikle birkaç gün içinde fark edilir düzeye ulaşır ve çoğu vakada birkaç uygulama sonunda hedeflenen renk sağlanır. Ancak aşırı veya tekrarlayan uygulamalar dentin dokusunda zayıflamaya ya da dış kök rezorpsiyon riskinin artmasına neden olabileceğinden dozaj ve uygulama sayısı dikkatle planlanmalıdır (Rotstein & Friedman, 1991).

Devital beyazlatmanın avantajlarından biri, tek bir dişte oluşan lokalize renk değişikliğini minimal invaziv bir yaklaşımla düzeltebilmesidir. Bu yöntem sayesinde kırık, travma görmüş veya yıllar önce kanal tedavisi yapılmış bir dişin rengi restoratif bir işlem gerektirmeden doğal görünümüne kavuşturulabilir (Abbott & Heah, 2009). Bununla birlikte, çok koyu, uzun yıllara yayılmış renklemelerde veya tetrasiklin benzeri dayanıklı pigmentlerin bulunduğu vakalarda içten beyazlatma yetersiz kalabilir; böyle durumlarda beyazlatma sonrası estetik restorasyon planlaması (örneğin laminate veneer) gerekebilir (Deliperi et al., 2006).

Sonuç olarak devital diş beyazlatma, hem konservatif hem de estetik açıdan değerli bir tedavidir. Doğru seçilmiş olgularda hızlı, etkili ve güvenli sonuçlar verir; ancak biyogüvenlik için uygun bariyerler ve güncel ajanlarla çalışılması çok önemlidir. Renk değişikliğinin etiyolojisinin doğru analiz edilmesi, endodontik tedavinin kalitesinin değerlendirilmesi ve hastanın beklentilerinin doğru yönetilmesi, bu yöntemin başarısını belirleyen temel unsurlardır.

KOMPLİKASYONLAR

Diş beyazlatma tedavilerinde görülebilecek komplikasyonlar çoğunlukla hafif ve geçici nitelikte olsa da bazı durumlarda klinik olarak önemli sonuçlar doğurabilir. Komplikasyonların büyük çoğunluğu oksidatif ajanların mine ve dentin boyunca difüzyonu, yumuşak dokularla teması veya uygunsuz klinik protokollerle ilişkilidir. Aşağıda beyazlatma tedavilerinin en yaygın ve klinik açıdan önemli komplikasyonları ayrıntılı biçimde ele alınmıştır.

Diş Hassasiyeti

Beyazlatma işlemi sonrası en sık karşılaşılan komplikasyon geçici dentin hassasiyetidir. Özellikle ilk 24–48 saat içinde ortaya çıkan bu hassasiyet, genellikle soğukla tetiklenen kısa süreli keskin ağrılar şeklinde hissedilir. Oksidatif ajanların dentin tübüllerindeki sıvı hareketini artırması, pulpadaki sinir uçlarının geçici hipereksitabilitesine yol açar (Alqahtani, 2014). İnce mine yapısı, gingival çekilme, mine çatlakları ve önceden mevcut hassasiyet risk faktörleri arasında sayılır. Hassasiyet daha çok yüksek konsantrasyonlu ajanların uygulandığı ofis tipi tedavilerde görülürken, ev tipi uygulamalarda genellikle daha hafiftir (de Geus et al., 2018).

Yumuşak Doku İrritasyonları

Beyazlatma ajanlarının dişeti veya ağız mukozasıyla teması beyaz, yüzeyel, birkaç saat içinde kaybolan kimyasal irritasyon alanlarına neden olabilir (Li & Greenwall, 2013). Bu durum çoğu zaman izolasyon eksikliği veya jelin yanlış taşmasıyla ilgilidir (Fiorillo et al., 2019). Ofis tipi uygulamalarda yanak retraktörleri ve ışıkla sertleşen bariyer materyalleri kullanılarak doku korunması sağlanmalıdır. Ev tipi tedavilerde ise plakların doğru kesimi ve jel miktarının kontrolü önem taşır (Tredwin et al., 2006).

Mine Üzerindeki Geçici Değişiklikler

Bazı beyazlatıcı ajanlar mine yüzeyinde geçici mineral kaybı veya pürüzlülük artışı oluşturabilir. Oksidatif yapı mine yüzeyindeki organik matrisi kısa süreli etkileyebilir; ancak bu değişiklikler tükürük tamponlama mekanizması sayesinde çoğu zaman hızla remineralize olur (Hong et al., 2025). Modern beyazlatma ürünlerinin birçoğuna florür, kalsiyum fosfat veya hidroksiapatit gibi remineralizan içeriklerin eklenmesi bu geçici etkinin düzelmesini kolaylaştırır (Cavalli et al., 2018).

Renk Eşitsizlikleri ve Restorasyon Uyumsuzlukları

Beyazlatma işlemleri yalnızca doğal dental dokulara etki eder; kompozit, seramik veya metal destekli restorasyonlar beyazlamaz (Attin et al., 2004). Bu nedenle işlem sonrası mevcut restorasyonların rengi daha koyu görünebilir. Bu durum estetik uyumsuzluğa yol açabileceği için işlem öncesinde hastanın bilgilendirilmesi ve gerekirse beyazlatma sonrası restoratif düzenlemelerin planlanması gerekir (Mourouzis et al., 2013).

Servikal Rezorpsiyon

Beyazlatma tedavileriyle ilişkili en ciddi ve klinik açıdan önemli komplikasyon servikal dış kök rezorpsiyonudur (Plotino et al., 2008). Özellikle geçmişte kullanılan yüksek konsantrasyonlu hidrojen peroksit ile içten beyazlatma protokollerinde, beyazlatıcı ajanların periodontal dokulara difüzyonu sonucunda sement–dentin bileşkesinde odontoklast aktivasyonu tetiklenebilir. Bu mekanizmada oksijen radikallerinin periodontal ligamente ulaşması inflamatuvar rezorpsiyon süreçlerini başlatır (Madison & Walton, 1990).

Risk, özellikle sement–mine birleşiminde sement eksikliğinin olduğu bireylerde daha yüksektir. Modern protokollerde bu komplikasyonu önlemek için kanal dolgusu üzerine mutlaka sızdırmaz bir servikal bariyer yerleştirilir (Chen et al., 2021). Bariyer materyali olarak genellikle rezin modifiye cam iyonomer veya cam iyonomer restoratif malzemeler tercih edilir. Yüksek konsantrasyonlu hidrojen peroksit kullanımı ve ısı uygulanması risk faktörleri arasında olduğundan bu teknikler güncel rehberlerden büyük ölçüde çıkarılmıştır (Sakalli et al., 2022).

Günümüzde uygun ajanlar, düşük konsantrasyonlu protokoller ve doğru bariyer uygulaması ile servikal rezorpsiyon oldukça nadir bir komplikasyondur. Buna rağmen travmatik öyküsü olan veya periodontal sağlığı zayıf bireylerde dikkatli olunmalı, işlem sonrasında düzenli radyografik takip yapılmalıdır (Plotino et al., 2008).

Diş beyazlatma işlemlerinde görülen komplikasyonlar büyük ölçüde uygun ajan seçimi, doğru klinik teknik, yeterli izolasyon ve tedavi süresinin kontrol edilmesiyle önlenabilir. Dikkatli vaka seçimi, hasta bilgilendirmesi ve modern biyoyumlu protokoller ile hem etkin hem de güvenli sonuçlar elde etmek mümkündür (Coelho et al., 2020).

KAYNAKÇA

- Abbott, P., & Heah, S. Y. (2009). Internal bleaching of teeth: an analysis of 255 teeth. *Aust Dent J*, 54(4), 326-333. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01158.x>
- Alqahtani, M. Q. (2014). Tooth-bleaching procedures and their controversial effects: A literature review. *Saudi Dent J*, 26(2), 33-46. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2014.02.002>
- Amaral, C., Jorge, A., Veloso, K., Erhardt, M., Arias, V., & Rodrigues, J. A. (2008). The effect of in-office in combination with intracoronal bleaching on enamel and dentin bond strength and dentin morphology. *J Contemp Dent Pract*, 9(5), 17-24.
- Attin, T., Hannig, C., Wiegand, A., & Attin, R. (2004). Effect of bleaching on restorative materials and restorations--a systematic review. *Dent Mater*, 20(9), 852-861. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2004.04.002>
- Bagis, B., Baltacioglu, E., Özcan, M., & Ustaomer, S. (2011). Evaluation of chlorhexidine gluconate mouthrinse-induced staining using a digital colorimeter: an in vivo study. *Quintessence Int*, 42(3), 213-223.
- Barakah, R., & Alwakeel, R. (2019). Non-vital Endo Treated Tooth Bleaching with Sodium Perborate. *Curr Health Sci J*, 45(3), 329-332. <https://doi.org/10.12865/chsj.45.03.13>
- Carey, C. M. (2014). Tooth whitening: what we now know. *J Evid Based Dent Pract*, 14 Suppl, 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2014.02.006>
- Cavalli, V., Rosa, D. A. D., Silva, D. P. D., Kury, M., Liporoni, P. C. S., Soares, L. E. S., & Martins, A. A. (2018). Effects of experimental bleaching agents on the mineral content of sound and demineralized enamels. *J Appl Oral Sci*, 26, e20170589. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0589>
- Chen, Y., Huang, Y., & Deng, X. (2021). External cervical resorption-a review of pathogenesis and potential predisposing factors. *Int J Oral Sci*, 13(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41368-021-00121-9>
- Coelho, A., Garrido, L., Mota, Marto, C., Amaro, I., Carrilho, E., & Paula. (2020). Non-Vital Tooth Bleaching Techniques: A Systematic Review. *Coatings*, 10, 61. <https://doi.org/10.3390/coatings10010061>
- de Geus, J. L., Wambier, L. M., Boing, T. F., Loguercio, A. D., & Reis, A. (2018). At-home Bleaching With 10% vs More Concentrated Carbamide Peroxide Gels: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oper Dent*, 43(4), E210-e222. <https://doi.org/10.2341/17-222-l>
- Deliperi, S., Congiu, M. D., & Bardwell, D. N. (2006). Integration of composite and ceramic restorations in tetracycline-bleached teeth: a case report. *J Esthet*

- Restor Dent*, 18(3), 126-134. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8240.2006.00011.x>
- Donly, K. J., Kennedy, P., Segura, A., & Gerlach, R. W. (2005). Effectiveness and safety of tooth bleaching in teenagers. *Pediatr Dent*, 27(4), 298-302.
- Enax, J., & Epple, M. (2018). Synthetic Hydroxyapatite as a Biomimetic Oral Care Agent. *Oral Health Prev Dent*, 16(1), 7-19. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a39690>
- Epple, M., Meyer, F., & Enax, J. (2019). A Critical Review of Modern Concepts for Teeth Whitening. *Dent J (Basel)*, 7(3). <https://doi.org/10.3390/dj7030079>
- Eriksen, H. M., & Nordbø, H. (1978). Extrinsic discoloration of teeth. *J Clin Periodontol*, 5(4), 229-236. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1978.tb01916.x>
- Farid, H., & Khan, F. R. (2012). Clinical management of severe fluorosis in an adult. *BMJ Case Rep*, 2012. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007138>
- Féliz-Matos, L., Hernández, L. M., & Abreu, N. (2014). Dental Bleaching Techniques; Hydrogen-carbamide Peroxides and Light Sources for Activation, an Update. Mini Review Article. *Open Dent J*, 8, 264-268. <https://doi.org/10.2174/1874210601408010264>
- Fiorillo, L., Laino, L., De Stefano, R., D'Amico, C., Bocchieri, S., Amoroso, G., Isola, G., & Cervino, G. (2019). Dental Whitening Gels: Strengths and Weaknesses of an Increasingly Used Method. *Gels*, 5(3). <https://doi.org/10.3390/gels5030035>
- Frank, A. C., Kanzow, P., Rödig, T., & Wiegand, A. (2022). Comparison of the Bleaching Efficacy of Different Agents Used for Internal Bleaching: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endod*, 48(2), 171-178. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2021.10.011>
- HATTAB, F. N., QUDEIMAT, M. A., & AL-RIMAWI, H. S. (1999). Dental Discoloration: An Overview. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 11(6), 291-310. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1708-8240.1999.tb00413.x>
- Hong, J.-Y., Kang, E.-J., & Kwon, J.-S. (2025). Whitening efficacy and enamel properties of 30% hydrogen peroxide solution incorporated with strontium-containing Fluorapatite. *Scientific Reports*, 15(1), 34769. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-18529-2>
- Joiner, A. (2004). Tooth colour: a review of the literature. *J Dent*, 32 Suppl 1, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2003.10.013>
- Karanjkar, R. R., Preshaw, P. M., Ellis, J. S., & Holliday, R. (2023). Effect of tobacco and nicotine in causing staining of dental hard tissues and dental materials:

- A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res*, 9(1), 150-164. <https://doi.org/10.1002/cre2.683>
- Khedmat, S., Ahmadi, E., Meraji, N., & Fallah, Z. F. (2021). Colorimetric Comparison of Internal Bleaching with and without Removing Mineral Trioxide Aggregate (MTA) on Induced Coronal Tooth Discoloration by MTA. *Int J Dent*, 2021, 8319986. <https://doi.org/10.1155/2021/8319986>
- Kumar, M., Madi, M., Vineetha, R., & Gopinath, D. (2025). Chromogenic bacterial staining of teeth: a scoping review. *BMC Oral Health*, 25(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12903-025-05441-4>
- Kwon, S. R., & Wertz, P. W. (2015). Review of the Mechanism of Tooth Whitening. *J Esthet Restor Dent*, 27(5), 240-257. <https://doi.org/10.1111/jerd.12152>
- Li, Y., & Greenwall, L. (2013). Safety issues of tooth whitening using peroxide-based materials. *Br Dent J*, 215(1), 29-34. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.629>
- Madison, S., & Walton, R. (1990). Cervical root resorption following bleaching of endodontically treated teeth. *J Endod*, 16(12), 570-574. [https://doi.org/10.1016/s0099-2399\(07\)80199-3](https://doi.org/10.1016/s0099-2399(07)80199-3)
- Malcangi, G., Patano, A., Inchingolo, A. D., Ciocia, A. M., Piras, F., Latini, G., Di Pede, C., Palmieri, G., Laudadio, C., Settanni, V., Garofoli, G., de Ruvo, E., Buongiorno, S., Bordea, I. R., Xhajanka, E., Di Venere, D., Inchingolo, F., Dipalma, G., & Inchingolo, A. M. (2023). Efficacy of Carbamide and Hydrogen Peroxide Tooth Bleaching Techniques in Orthodontic and Restorative Dentistry Patients: A Scoping Review. *Applied Sciences*, 13(12), 7089. <https://www.mdpi.com/2076-3417/13/12/7089>
- Maran, B. M., Ziegelmann, P. K., Burey, A., de Paris Matos, T., Loguercio, A. D., & Reis, A. (2019). Different light-activation systems associated with dental bleaching: a systematic review and a network meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 23(4), 1499-1512. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02835-x>
- Marson, F. C., Sensi, L. G., Vieira, L. C., & Araújo, E. (2008). Clinical evaluation of in-office dental bleaching treatments with and without the use of light-activation sources. *Oper Dent*, 33(1), 15-22. <https://doi.org/10.2341/07-57>
- Mayer, R. M., Gubler, A., Attin, T., & Zehnder, M. (2024). In vitro and ex vivo comparison of reactive oxygen-releasing granules for internal tooth bleaching [Original Research]. *Frontiers in Dental Medicine, Volume 5 - 2024*. <https://doi.org/10.3389/fdmed.2024.1447459>
- Meireles, S. S., Heckmann, S. S., Santos, I. S., Della Bona, A., & Demarco, F. F. (2008). A double blind randomized clinical trial of at-home tooth bleaching using two carbamide peroxide concentrations: 6-month follow-up. *J Dent*, 36(11), 878-884. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2008.07.002>

- Minoux, M., & Serfaty, R. (2008). Vital tooth bleaching: biologic adverse effects-a review. *Quintessence Int*, 39(8), 645-659.
- Miranda, S. B., Leal, C. d. F. C., Lins, R. B. E., & Montes, M. A. J. R. (2025). Clinical Implications of Color Adjustment in Single-Shade Resins Post-Dental Bleaching: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 14(9), 3194. <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/9/3194>
- Mourouzis, P., Koulaouzidou, E. A., & Helvatjoglu-Antoniades, M. (2013). Effect of in-office bleaching agents on physical properties of dental composite resins. *Quintessence Int*, 44(4), 295-302. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a29154>
- Müller-Heupt, L. K., Wiesmann-Imilowski, N., Kaya, S., Schumann, S., Steiger, M., Bjelopavlovic, M., Deschner, J., Al-Nawas, B., & Lehmann, K. M. (2023). Effectiveness and Safety of Over-the-Counter Tooth-Whitening Agents Compared to Hydrogen Peroxide In Vitro. *Int J Mol Sci*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/ijms24031956>
- Ontiveros, J. C., & Paravina, R. D. (2009). Color change of vital teeth exposed to bleaching performed with and without supplementary light. *J Dent*, 37(11), 840-847. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2009.06.015>
- Pani, S. C., Alenazi, F. M., Alotain, A. M., Alanazi, H. D., & Alasmari, A. S. (2015). Extrinsic tooth staining potential of high dose and sustained release iron syrups on primary teeth. *BMC Oral Health*, 15, 90. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0072-0>
- Pascolutti, M., & de Oliveira, D. (2021). A Radical-Free Approach to Teeth Whitening. *Dent J (Basel)*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/dj9120148>
- Plotino, G., Buono, L., Grande, N. M., Pameijer, C. H., & Somma, F. (2008). Nonvital tooth bleaching: a review of the literature and clinical procedures. *J Endod*, 34(4), 394-407. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.12.020>
- Rotstein, I., & Friedman, S. (1991). pH variation among materials used for intracoronal bleaching. *J Endod*, 17(8), 376-379. [https://doi.org/10.1016/s0099-2399\(06\)81988-6](https://doi.org/10.1016/s0099-2399(06)81988-6)
- Sakalli, B., Basmaci, F., & Dalmizrak, O. (2022). Evaluation of the penetration of intracoronal bleaching agents into the cervical region using different intraorifice barriers. *BMC Oral Health*, 22(1), 266. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02300-4>
- Sánchez, A. R., Rogers, R. S., 3rd, & Sheridan, P. J. (2004). Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *Int J Dermatol*, 43(10), 709-715. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02108.x>
- Sulieman, M. (2005). An overview of tooth discoloration: extrinsic, intrinsic and internalized stains. *Dent Update*, 32(8), 463-464, 466-468, 471. <https://doi.org/10.12968/denu.2005.32.8.463>

- Tredwin, C. J., Naik, S., Lewis, N. J., & Scully, C. (2006). Hydrogen peroxide tooth-whitening (bleaching) products: review of adverse effects and safety issues. *Br Dent J*, 200(7), 371-376. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4813423>
- Xie, Y., Chen, S., Sheng, L., Sun, Y., & Liu, S. (2023). A New Landscape of Human Dental Aging: Causes, Consequences, and Intervention Avenues. *Aging Dis*, 14(4), 1123-1144. <https://doi.org/10.14336/ad.2022.1224>
- Zhong, B. J., Yang, S., Hong, D. W., Cheng, Y. L., Attin, T., & Yu, H. (2023). The Efficacy of At-home, In-office, and Combined Bleaching Regimens: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Oper Dent*, 48(3), E71-e80. <https://doi.org/10.2341/22-099-c>

BÖLÜM 14

Endodontide Biyoseramikler

Oğuzhan Ünal¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-6709-7837

Giriş

1990'ların başında biyoseramikler endodontide yeni bir materyal grubu olarak tanıtılmıştır. Dental biyomalzemeler üzerine yapılan sınıflandırma çalışmalarında, 2007–2019 yılları arasında biyoseramiklerin araştırmalarda önemli bir odak noktası hâline geldiği gösterilmiştir. Biyoseramikler; alümina, zirkonya, biyaktif cam, cam seramikler, hidroksiapatit, kalsiyum silikat ve rezorbe olabilen kalsiyum fosfatlar gibi biyoyumlu seramik veya metal oksit materyallerdir. Bu materyaller çevre dokularla olan etkileşim derecesine göre biyoinert, biyoaktif ve biyobozunur şeklinde sınıflandırılır. Endodontide kullanılan biyoseramiklerin çoğu biyoaktif özellik gösterir ve bunların arasında kalsiyum silikat esaslı simanlar (CSC'ler) en yaygın kullanılanlardır. (Khan vd., 2021)

Son otuz yılda, çevre dokuyla etkileşime girip dokunun yenilenmesini tetikleyebilen biyoaktif diş malzemelerinin geliştirilmesine büyük ilgi gösterilmiştir. Endodonti alanında kullanılan ilk biyoaktif seramik malzeme olan mineral trioksit agregat (MTA), bugüne kadar en çok araştırılan biyoseramiktir. Bir bibliyometrik çalışma, MTA'nın 21. yüzyılın ilk 20 yılında endodonti araştırmalarında en çok ilgi gören konu olduğunu göstermiştir (Torabinejad & Parirokh, 2010). MTA, Portland simanı temel alınarak geliştirilmiş olup, iyi biyoyumluluk ve sızdırmazlık özelliklerine sahiptir. 1993 yılında diş hekimliğinde kök ucu dolgu malzemesi olarak ilk kez kullanılmaya başlanmış ve 1997 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. ProRoot MTA, 1999 yılında piyasaya sürülen ilk ticari MTA ürünüdür. İlk ProRoot MTA ürünü gri renkteydi ve sonraki tüm ürünler bu temel üzerinde geliştirildi. MTA'nın doğal sınırlamaları arasında uzun sertleşme süresi, yüksek maliyet ve renk değişikliği olasılığı sayılabilir (Parirokh & Torabinejad, 2010). 2000'li yıllardan itibaren birçok modifiye MTA ürünü geliştirilmiş; geleneksel MTA'nın dezavantajlarını giderirken üstün özelliklerini korumuştur. 2010'lu yıllarla birlikte Biodentine, EndoSequence Root Repair Material (ERRM), BioAggregate ve CEM gibi yenilikçi biyoseramikler endodontik kullanım alanında yaygınlaşmıştır (Koulaouzidou, Economides, Beltes, Geromichalos, & Papazisis, 2008). Son on yılda yapılan çalışmalar; biyoseramik materyallerin performansı, biyoyumluluğu, mekanik özellikleri ve klinik etkinliği üzerine yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte, daha hızlı sertleşen ve daha iyi antimikrobiyal özelliklere sahip yeni nesil biyoseramiklerin geliştirilmesi de devam etmektedir (Lolayekar, Bhat, & Hegde, 2009).

Endodontide kullanılan biyoseramiklerin kimyasal bileşimleri farklılık göstermektedir. Aşağıda bu materyallerin temel bileşenleri özetlenmiştir (Dong & Xu, 2023):

ProRoot MTA

Dikalsiyum silikat, trikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, kalsiyum sülfat, bizmut oksit ve kalsiyum aluminoferrit içerir.

Beyaz ProRoot MTA

Gri MTA'ya benzer yapıda olup demir, alüminyum ve magnezyum oksit konsantrasyonları daha düşüktür.

Biodentine

Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, kalsiyum karbonat, kalsiyum oksit, zirkonyum oksit ve demir oksitler içerir. Sıvı fazında kalsiyum klorür ve hidrosolubl polimer bulunur. Bu sayede daha hızlı sertleşir ve mekanik dayanımı yüksektir.

BC Putty (EndoSequence / TotalFill RRM Putty)

Kalsiyum silikatlar, monobazik kalsiyum fosfat, zirkonyum oksit, tantal oksit ve kalınlaştırıcı ajanlar içerir. Premiks hazır bir biyoseramiktir.

BioAggregate

Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, kalsiyum fosfat, kalsiyum hidroksit, hidroksiapatit ve silika içerir. Alüminyum içermemesi ile dikkat çeker.

CEM (Calcium Enriched Mixture)

Kalsiyum oksit, sülfür trioksit, fosfor pentoksit, silika ve eser miktarda Al_2O_3 , MgO , Na_2O ve klorid içerir.

TheraCal LC

Işıklı sertleşen, rezin modifiye bir kalsiyum silikat materyalidir. İçeriğinde Tip III Portland çimentosu, barium cam, barium sülfat ve Bis-GMA bulunur.

BC Sealer

Premiks enjektabl bir kalsiyum silikat esaslı paktır; alüminyum içermez. Biyoseramikler çevre dokularla doğrudan temas hâlinde olduğundan, biyouyumlulukları ve biyolojik aktiviteleri son derece önemlidir. Bu materyaller farklı hücre tipleri üzerinde kritik biyolojik etkiler göstermektedir:

Dental Mezenkimal Kök Hücreleri Üzerine Etkiler (MSCs)

Biyoseramikler;

- DPSC (Dental pulp stem cells)
- SHED (Exfoliye diş kaynaklı kök hücreler)
- SCAP (Apikal papilla kök hücreleri)

üzerinde proliferasyon, adezyon, migrasyon ve odontoblast / osteoblast yönünde diferansiyasyonu teşvik eder.

Özellikle:

- Biodentine, NeoMTA Plus ve TheraCal LC, odontojenik/osteojenik farklılaşmayı artırır.

- MTA ve ERRM, kök hücre bağlanması ve mineralizasyonu destekler.

- Biodentine, MAPK ve CaMKII sinyal yolları üzerinden farklılaşmayı uyarır.

- BC Sealer, SCAP migrasyonunu ve mineral birikimini belirgin şekilde artırır.

Bu özellikler, biyoseramiklerin rejeneratif endodonti açısından değerini göstermektedir. Endodontik cerrahi ve perforasyon onarımı gibi uygulamalarda materyalin kemik dokusu ile temas ettiği durumlarda önemlidir (Jerez-Olate vd., 2022).

- MTA, RANKL aracılı osteoklastogenezisi baskılar, periapikal rezorpsiyonu azaltır.

- BioAggregate, osteoblast aktivitesini artırır, inflamasyona bağlı kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.

- BC Sealer, osteoblast farklılaşmasını destekler.

Ayrıca; MTA, Biodentine, BioAggregate ve ERRM, dentin köprü oluşumu için gerekli gen ekspresyonunu artırır. Biodentine, pulpada düşük inflamasyonla birlikte yüksek kalitede dentin köprüsü oluşumuna katkı sağlar. MTA Fillapex ve BC Sealer, inflamatuvar mediatörleri azaltarak PDLC'lerde osteojenik farklılaşmayı artırır (Bhandi vd., 2021).

Biyoseramikler endodontinin birçok farklı klinik alanında geniş kullanım bulmuştur. MTA, Biodentine, BioAggregate, BC Putty ve CEM gibi biyoseramikler,

- Kök ucu dolgusu,

- Vital pulpa tedavisi,

- Apeksifikasyon / rejeneratif endodonti,

- Perforasyon onarımı

- Kök defekti tamiri, gibi uygulamalarda yaygın olarak kullanılırken;

BioRoot RCS, BC Sealer gibi biyoseramik patlar sıklıkla kök kanal dolgu patı olarak kullanılmaktadır (Sismanoglu & Ercal, 2023).

Kök ucu dolgusu, ortograd veya retrograd olarak yapılabilir; her iki teknikte amaç apikal sızdırmazlık sağlamaktır. İdeal bir kök ucu dolgu materyalinin: biyouyumlu, biyoaktif, uzun dönem sızdırmazlık sağlayabilen, iyi manipüle edilebilir, doku iyileşmesini destekleyen özelliklere sahip olması gerekir. Bu açıdan biyoseramikler –özellikle MTA– öne çıkmaktadır. Ortograd yaklaşımda materyal korondan apikal bölgeye taşınır ve apikal tıkaç oluşturur (Chan, Glickman, Woodmansey, & He, 2020). Bu teknik özellikle: immature apeksi açık dişlerde, nekrotik pulpa varlığında, kök gelişiminin durduğu durumlarda kullanılır. MTA, apikal bariyer tekniğinde en çok kullanılan materyaldir. Literatür: 5–15 yıllık takiplerde %96 başarı oranı bildirmiştir. Sızdırmazlık ve doku iyileşmesi açısından güvenilir kabul edilmektedir. Diğer biyoseramiklerin kullanımı; Biodentine, MTA’dan daha az bakteri sızıntısı göstermektedir. CEM, sızıntı düzeyi açısından MTA’ya eşit veya daha düşük değerler vermektedir. BioAggregate, MTA ile benzer apikal tıkaç başarısı göstermektedir. Biodentine, CEM ve MTA, kök kırılma direncini artırmaktadır. Ancak şu anda klinik kullanım için en çok önerilen materyal MTA’dır (Shinbori, Grama, Patel, Woodmansey, & He, 2015).

Retrograd dolgu, özellikle periapikal lezyonlarda ve apikal cerrahi esnasında kullanılır. Endodontik mikrocerrahide, kökün apikal 3 mm’si kesilir ve retrograd kavite hazırlanır (Kheirich, Fazlyab, Torabzadeh, & Eghbal, 2014). Endodontik mikrocerrahide biyoseramikler özellikle uygundur çünkü:

- mükemmel biyouyumunu vardır,
- üstün apikal sızdırmazlık sağlar,
- mikroorganizmaları inhibe eder,
- periapikal iyileşmeyi teşvik eder.

Literatürde:

- 1–5 yıllık biyoseramik başarı oranları %86.4–95.6
- MTA ve Biodentine benzer klinik başarı sunar.
- BC Putty, MTA ile eşdeğer hatta bazı çalışmalarda daha iyi doku iyileşmesi göstermiştir.
- Retrospektif çalışmalarda MTA ve BC Putty başarı oranları %92 civarındadır (Asgary & Nosrat, 2014).

Modern endodontide iki uygulama biyoseramiklerin önemini artırmıştır:

1. Single-cone (tek kon) dolum tekniği.
2. GentleWave sistemi ve minimal preparasyon yaklaşımları.

Biyoseramik sealerlar yüksek akışkanlık ve doku uyumu sayesinde bu tekniklerle uyumludur.

Klinik Bulgular;

- BC Sealer + single-cone dolum ile %88–91 başarı
- Retreatment vakalarında başarı daha düşük olsa da kabul edilebilir seviyededir (%63–64).
- BioRoot RCS ile single-cone tekniğinde başarı %90–97.4, sıcak vertikal kondensasyonla benzer sonuçlar vermektedir.

Randomize klinik çalışmalarda biyoseramik ve epoksi rezin esaslı sealer'lar arasında: postoperatif ağrı, radyografik iyileşme açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Bardini vd., 2021).

Vital pulpa tedavisi, pulpanın canlılığını korumayı ve inflamasyonu kontrol ederek iyileşmeyi hedefler. Modern endodontide biyoseramiklerin yaygınlaşması, VPT'nin başarı oranlarında belirgin artış sağlamıştır. Geleneksel olarak sadece reversibl pulpitis için önerilen VPT, güncel biyoseramiklerle semptomatik irreversibl pulpitis vakalarında bile yüksek başarı oranları göstermeye başlamıştır. Biyoseramikler, VPT üzerine yapılan sistematik derlemelerin ortak sonuçları:

- Vital pulpa tedavisinde biyoseramikler yüksek başarı oranları (>%90) sağlar.
- İrreversibl pulpitis vakalarında bile VPT'nin başarı oranı konvansiyonel kanal tedavisine eşit veya daha yüksektir.
- Biodentine ve MTA en güvenilir materyallerdir.
- Rezine modifiye biyoseramikler (TheraCal LC) yeterli klinik kanıt sunmamaktadır.

Apeksifikasyon, kök gelişimi durmuş dişlerde apikal bariyer oluşturmayı amaçlar. Geleneksel olarak kalsiyum hidroksit aylar süren bir süreçle kullanılmıştır; ancak biyoseramiklerin (özellikle MTA ve Biodentine) kullanılmaya başlanması ile süreç büyük ölçüde hızlanmıştır (Çalışkan & Güneri, 2017).

MTA ile Apeksifikasyon

MTA, günümüzde apeksifikasyon için altın standart kabul edilir.

Avantajları

- 1–3 seansta apikal tıkaç oluşturabilir.
- Kalsiyum hidroksite göre çok daha hızlı sonuç verir.
- Sızdırmazlık ve biyouyumluluk üst düzeydedir.

Klinik Kanıtlar

- Başarı oranı: %93–98

- Apikal bariyerlerin radyografik olarak stabil olduğu uzun dönem çalışmalar mevcuttur.

- Kök kırılma direncinin Ca(OH)_2 kullanımına göre daha iyi korunduğu gösterilmiştir (Bücher vd., 2016).

Biodentine ile Apeksifikasyon

Biodentine, MTA'ya göre daha hızlı sertleşmesi, daha iyi manipüle edilebilirliği ve daha az renklenme eğilimi ile öne çıkar.

Klinik Veriler:

- Başarı oranı MTA ile eşdeğer bulunmuştur.
- Kök kanal duvarlarında mineralizasyon ve dentin köprüsü oluşumu daha hızlı olabilir.

Laboratuvar Kanıtları:

- Biodentine'in apikal sızdırmazlığı MTA'dan yüksek veya eşittir.
- Dentine bağlantısı ve mekanik performans açısından avantajlıdır (Ambu, Caruso, Gatto, Tecco, & Severino, 2020).

Biyoseramikler, özellikle MTA ve Biodentine, immature apeksli dişlerde en etkili apikal bariyer materyalleridir. Güncel literatürde kalsiyum hidroksitin yerini büyük ölçüde biyoseramik apikal tıkaç protokolleri almıştır.

Rejeneratif endodonti, genç daimi dişlerde kök gelişimini devam ettirme ve periapikal iyileşmeyi sağlamayı hedefler.

Temel olarak üç unsur içerir:

1. Kök kanalının dezenfeksiyonu
2. Hücre göçü için iskele (matriks)
3. Biyolojik stimülasyon – büyüme faktörleri

Biyoseramik materyaller özellikle 2. ve 3. basamakta kritik rol oynar. Biyoseramik materyaller, rejeneratif endodontide üç temel avantaj sunar:

1) Kalsiyum iyonu salımı

SCAP (apikal papilla kök hücreleri) aktivasyonunu artırır

Neo-dentin ve kök duvar kalınlaşmasını destekler

2) Alkali pH

Antimikrobiyal etki

Doku iyileşmesi ve mineralizasyona katkı

3) Biyoaktif yüzey

Hücre adezyonu ve migrasyonu için ideal ortam

Rejeneratif Endodontinin Klinik Başarı Oranları

Klinik çalışmalara göre;

- Periapikal iyileşme: %92–100
- Kök uzaması: %50–80
- Duvar kalınlaşması: %40–70
- Apikal kapanma: %55–75

En iyi sonuçlar: Biodentine ve MTA ile alınmıştır.

Biyoseramik materyaller; iç/dış rezorpsiyon, travmatik perforasyon ve kök duvar defektlerinin onarımında birinci tercih hâline gelmiştir.

Genel sıralama şu şekildedir:

Biodentine en iyi mekanik özellikler + düşük renklenme + hızlı sertleşme

MTA en çok çalışılmış, güvenilir, doku dostu

BC Putty kullanım kolaylığı ve güçlü adaptasyon

CEM ekonomik ve biyolojik performansı yüksek

Biyoseramik esaslı sealer'lar (BC sealer), son yıllarda kök kanal dolgusunda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kalsiyum silikat temelli yapıları sayesinde:

- biyoaktif
- yüksek pH'lı
- nem varlığında sertleşebilen
- kök dentinine kimyasal bağlanabilen

özellikler göstermeleri, onları geleneksel rezin esaslı sealerlara güçlü bir alternatif hâline getirmiştir (Jain vd., 2021).

Biyoseramik Sealerların Avantajları

1. Dentin ile mineral infiltrasyon zonu oluşturma

Kalsiyum silikat reaksiyon ürünleri, dentin kanallarına penetre olarak hidroksiapatit benzeri bir interfaz oluşturur.

Mikrosızıntıyı azaltır.

Dentin-sealer bağını güçlendirir.

2. Yüksek biyouyumluluk

BC sealer'lar:

- inflamatuvar cevabı azaltır
- osteogenez ve sementogenez etkisini destekler
- periapikal iyileşmeyi hızlandırır

3. Nemli ortamda sertleşme

Rezin esaslı sealer'lerden farklı olarak, bu materyaller su varlığında sertleşir.

Kök kanalındaki nem, sertleşme için engel değil avantajdır.

4. Antibakteriyel etki

Yüksek pH (≈ 12) sayesinde erken dönemde antibakteriyel etki gösterir.

5. Mükemmel akışkanlık

Özellikle BC Sealer ve BioRoot RCS gibi enjektabl sealer'lar:

“Single-cone” tekniği ile uyumludur.

Biyoseramik sealer'ların bir dezavantajı: retreatment zorluğu.

Neden?

- Dentinle kimyasal bağlanır sökülmesi zor
- Sertleşmiş faz brittle'dir
- Kanal duvarlarına penetre olur

Bulgular

- BC Sealer ile doldurulmuş kanalların retreatment süresi AH Plus'a göre daha uzundur.
- Tamamen uzaklaştırılmaları çoğu zaman mümkün değildir.
- Ancak yeni nikel-titanyum retreatment eğeleri başarıyı artırmaktadır (Silva, Cardoso, Rodrigues, De-Deus, & Fidalgo, 2021).

Kök kırıkları ve kök çatlakları, prognozu en zor endodontik problemlerdendir. Biyoseramik materyaller, bu defektlerde yüksek biyouyumluluk, iyi sızdırmazlık, dentin benzeri mekanik özellikler ve mineralizasyonu uyarıcı etki sayesinde önemli bir tedavi seçeneği hâline gelmiştir.

VKK, genellikle kötü prognoza sahip olup çoğu durumda çekim ile sonuçlanır. Bununla birlikte seçilmiş vakalarda biyoseramik materyaller kullanılarak konservatif yaklaşımlar uygulanmaya başlanmıştır.

Biyoseramiklerin Kullanılma Rasyoneli:

- Kalsiyum silikat esaslı materyaller dentin ile kimyasal bağ oluşturabilir.
- Kırık hattını doldurarak mikro sızıntıyı önler.

- Osteojenik etki ile kırık çevresinde iyileşmeyi destekler.
- Biyolojik olarak doku dostudur, inflamasyonu azaltır.

Klinik Uygulama Örnekleri:

- MTA, Biodentine ve BC Putty kullanılarak kırık hattının doldurulması
- Kök yüzeyi üzerinden erişim sağlanarak kırık hattının biyoseramikle kapatılması
- Endodontik cerrahi sırasında kırık hattının biyoseramik materyalle güçlendirilmesi

Literatür Bulguları:

- Tek diş vaka bildirimlerinde MTA ve Biodentine ile başarılı VKK onarımları rapor edilmiştir ancak kanıt düzeyi düşüktür. Uzun dönem çok merkezli çalışma henüz yoktur.

Horizontal kök kırıkları apikal, orta veya koronal üçte birlik bölgelerde oluşabilir (Yuan vd., 2022).

Tedavi Yaklaşımı

- Apikal ve orta üçlü kırıklar çoğunlukla splinting ile kendi kendine iyileşir.
- Koronal üçlü kırıklar ise pulpal nekroz ve sızıntı ile ilişkilidir endodontik tedavi gerekir.

Biyoseramik materyaller:

- Kırık hattında sızdırmazlık sağlar
- PDL iyileşmesini destekler
- Osteojenik aktiviteyi artırır

Klinik Sonuçlar:

- MTA ile horizontal kök kırığı hattının doldurulması sonrası yüksek iyileşme oranları bildirilmiştir.

• Biodentine, mekanik özellikleri ve hızlı sertleşme süresi sayesinde klinikte daha pratik bir alternatiftir.

Kök kırıkları ve çatlakların biyoseramikle onarımında prognozu belirleyen faktörler:

- Kırığın uzunluğu ve yönü
- Hastanın yaşı
- Periodontal durum
- Kontaminasyon düzeyi

- Restoratif koronal sızdırmazlık
- Defekte zamanında müdahale

Genel Sonuçlar:

- Horizontal kök kırıklarında prognoz iyi
- Lokalize çatlaklarda iyi – orta
- Vertikal kök kırıklarında zayıf, ancak seçilmiş vakalarda başarı mümkündür. Endodontide kullanılan biyoseramik materyaller; biyouyumluluk, biyoaktivite, nemli ortamda sertleşebilme ve yüksek sızdırmazlık gibi özellikleri sayesinde klinik uygulamalarda önemli avantajlar sunmaktadır. Bununla birlikte bazı teknik ve biyolojik sınırlılıkları da bulunmaktadır.

Biyoseramiklerin Avantajları:

1. Mükemmel Biyouyumluluk

Biyoseramikler çevre dokularda minimal inflamatuvar yanıt oluşturarak:

- sementogenez
- osteogenez
- periodontal iyileşme
- pulpa dokusu rejenerasyonu, gibi süreçleri destekler.

2. Yüksek Biyoaktivite

Kalsiyum ve hidroksil iyonu salarak dentin yüzeylerinde apatit oluşumunu uyarır.

Bu özellik kök kanal tedavisinde daha iyi sızdırmazlık ve doku iyileşmesi sağlar.

3. Kök Dentinine Kimyasal Bağlanma

Biyoseramiklerin dentin tübüllerine mineral infiltrasyon zonu oluşturması:

- uzun dönem sızdırmazlığı artırır
- dolgunun stabilitesini geliştirir
- kırılma direncini destekler

Bu etki özellikle BioRoot RCS gibi sealer’larda belirgindir.

4. Nemli Ortamda Sertleşme

Biyoseramiklerin suya ihtiyaç duyarak sertleşmesi, kök kanal ortamında büyük avantajdır.

Dentin nemi sertleşmeyi bozmaz, aksine kolaylaştırır.

5. Antimikrobiyal Etki

Yüksek pH'ları nedeniyle erken dönemde bakteriyel üremeyi baskırlarlar.

pH 12 civarı ortam, *E. faecalis* dahil birçok patojeni inhibe eder.

6. Çeşitli Klinik Uygulamalara Uygunluk

Biyoseramikler aşağıdaki alanlarda başarıyla kullanılabilir:

- apeksifikasyon
- vital pulpa tedavisi
- perforasyon onarımı
- kök defekti tamiri
- endodontik cerrahi
- rejeneratif endodonti
- single-cone doldurma

Bu geniş kullanım alanı, biyoseramikleri modern endodontinin merkezine yerleştirmiştir (Abusrewil, McLean, & Scott, 2018).

Biyoseramiklerin Kısıtlılıkları

Her ne kadar biyoseramikler avantajlı olsa da belirli kısıtlılıkları bulunmaktadır.

1. Sertleşme Süresinin Uzunluğu (özellikle MTA)

- MTA'nın sertleşmesi 2–3 saat, hatta bazı ürünlerde daha uzun sürebilir.
- Klinik süreçte zaman kaybına yol açar.
- Kanama kontrolü sırasında materyalin sızması ya da yer değiştirmesi mümkündür.

Biodentine, BC Putty gibi ürünler bu dezavantajı azaltmıştır.

2. Renklenme Sorunu

Özellikle:

- klasik gri MTA
- bizmut oksit içeren MTA türevleri

ön bölge dişlerde belirgin renklenme oluşturabilir. Biodentine, CEM, alüminyum/bizmut içermeyen MTA bu sorunu azaltmıştır.

3. Retreatment Zorluğu

Biyoseramik sealer'ların dentine kimyasal bağlanması nedeniyle uzaklaştırılması zordur:

- NiTi retreatment eğeleri ile süre uzar
- Kanal içi tamamen temizlenemeyebilir
- Rejeneratif endodonti planlanan dişlerde sorun yaratabilir

4. Çözünürlük ve Nem Kontrolü

Bazı biyoseramiklerin (özellikle erken dönem ürünlerin) çözünürlük oranları yüksektir.

Bu durum:

- sızdırmazlığı azaltabilir
- marjinal boşluk oluşumuna neden olabilir

Modern materyallerde bu sorun büyük oranda giderilmiştir.

5. Mekanik Kırılgenlik:

MTA gibi klasik biyoseramikler:

- Plastik deformasyon kabiliyeti düşük
- Kırılgen
- Basınç altında çatlamaya yatkın olabilir. Biodentine, dentin benzeri elastik modülü ile bu sorunu azaltmıştır (Garrido vd., 2021).

Biyoseramik materyaller, endodontik tedavilerin birçok aşamasında devrim niteliğinde ilerlemeler sağlamıştır. Özellikle:

- Yüksek biyouyumluluk,
- Hidroksiapatit oluşumunu teşvik eden biyoaktif yapı,
- Dentinle kimyasal bağlanma,
- Nemli ortamda sertleşme,
- Geniş klinik uygulama alanı

gibi özellikler, bu materyalleri modern endodontinin temel bileşeni hâline getirmiştir. Biyoseramikler, endodontik tedavilerin geleceğinde merkezî bir rol oynayacak olup; klinisyenler için hem biyolojik hem de teknik açıdan üstünlük sunan güvenilir materyaller olarak varlığını sürdürecektir.

KAYNAKLAR

- Abusrewil, S. M., McLean, W., & Scott, J. A. (2018). The use of Bioceramics as root-end filling materials in periradicular surgery: A literature review. *The Saudi dental journal*, 30(4), 273-282.
- Ambu, E., Caruso, S., Gatto, R., Tecco, S., & Severino, M. (2020). Regenerative endodontics procedure of an immature permanent mandibular molar with a necrotic pulp using biodentine: a 16 months radiographic follow-up. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(1 Suppl. 1), 33-37.
- Asgary, S., & Nosrat, A. (2014). Concurrent intentional replantation of maxillary molars using a novel root-end filling. *Gen Dent*, 62(3), 30-33.
- Bardini, G., Casula, L., Ambu, E., Musu, D., Mercadè, M., & Cotti, E. (2021). A 12-month follow-up of primary and secondary root canal treatment in teeth obturated with a hydraulic sealer. *Clinical Oral Investigations*, 25(5), 2757-2764.
- Bhandi, S., Alkahtani, A., Reda, R., Mashyakhy, M., Boreak, N., Maganur, P. C., ... Patil, V. (2021). Parathyroid hormone secretion and receptor expression determine the age-related degree of osteogenic differentiation in dental pulp stem cells. *Journal of Personalized Medicine*, 11(5), 349.
- Bücher, K., Meier, F., Diegritz, C., Kaaden, C., Hickel, R., & Kühnisch, J. (2016). Long-term outcome of MTA apexification in teeth with open apices. *Quintessence International*, 47(6).
- Chan, S., Glickman, G. N., Woodmansey, K. F., & He, J. (2020). Retrospective analysis of root-end microsurgery outcomes in a postgraduate program in endodontics using calcium silicate-based cements as root-end filling materials. *Journal of endodontics*, 46(3), 345-351.
- Çalışkan, M. K., & Güneri, P. (2017). Prognostic factors in direct pulp capping with mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide: 2-to 6-year follow-up. *Clinical oral investigations*, 21(1), 357-367.
- Dong, X., & Xu, X. (2023, Mart 1). Bioceramics in Endodontics: Updates and Future Perspectives. *Bioengineering*, C. 10. MDPI. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10030354>
- Garrido, M., Morales, D., Saldías, M. P., Fernández, C., Villalobos, V., Cerda, O., & Cáceres, M. (2021). Cellular response of human apical papilla cells to calcium hydroxide and tricalcium silicate-based cements. *BMC Oral Health*, 21(1), 106.
- Jain, P., Garg, A., Farooq, U., Panda, A. K., Mirza, M. A., Noureldeen, A., ... Iqbal, Z. (2021). Preparation and quality by design assisted (Qb-d) optimization of bioceramic loaded microspheres for periodontal delivery of doxycycline hyclate. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(5), 2677-2685.

- Jerez-Olate, C., Araya, N., Alcántara, R., Luengo, L., Bello-Toledo, H., González-Rocha, G., & Sánchez-Sanhueza, G. (2022). In vitro antibacterial activity of endodontic bioceramic materials against dual and multispecies aerobic-anaerobic biofilm models. *Australian Endodontic Journal*, 48(3), 465-472.
- Khan, A. S., Ur Rehman, S., Ahmad, S., AlMaimouni, Y. K., Alzamil, M. A. S., & Dummer, P. M. H. (2021). Five decades of the international endodontic journal: bibliometric overview 1967–2020. *International endodontic journal*, 54(10), 1819-1839.
- Kheirieh, S., Fazlyab, M., Torabzadeh, H., & Eghbal, M. J. (2014). Extraoral retrograde root canal filling of an orthodontic-induced external root resorption using CEM cement. *Iranian endodontic journal*, 9(2), 149.
- Koulaouzidou, E. A., Economides, N., Beltes, P., Geromichalos, G., & Papazisis, K. (2008). In vitro evaluation of the cytotoxicity of ProRoot MTA and MTA Angelus. *Journal of oral science*, 50(4), 397-402.
- Lolayekar, N., Bhat, S., & Hegde, S. (2009). Sealing ability of ProRoot MTA and MTA-Angelus simulating a one-step apical barrier technique-an in vitro study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 33(4), 305-310.
- Parirokh, M., & Torabinejad, M. (2010). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review—part III: clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *Journal of endodontics*, 36(3), 400-413.
- Shinbori, N., Grama, A. M., Patel, Y., Woodmansey, K., & He, J. (2015). Clinical outcome of endodontic microsurgery that uses EndoSequence BC root repair material as the root-end filling material. *Journal of endodontics*, 41(5), 607-612.
- Silva, E. J. N. L., Cardoso, M. L., Rodrigues, J. P., De-Deus, G., & Fidalgo, T. K. da S. (2021). Solubility of bioceramic-and epoxy resin-based root canal sealers: a systematic review and meta-analysis. *Australian Endodontic Journal*, 47(3), 690-702.
- Sismanoglu, S., & Ercal, P. (2023). Effects of calcium silicate-based cements on odonto/osteogenic differentiation potential in mesenchymal stem cells. *Australian Endodontic Journal*, 49(1), 66-74.
- Torabinejad, M., & Parirokh, M. (2010). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review—part II: leakage and biocompatibility investigations. *Journal of endodontics*, 36(2), 190-202.
- Yuan, X., Xu, Y., Lu, T., He, F., Zhang, L., He, Q., & Ye, J. (2022). Enhancing the bioactivity of hydroxyapatite bioceramic via encapsulating with silica-based bioactive glass sol. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 128, 105104.

BÖLÜM 15

Endodontik Biyoseramiklerin Antibakteriyel ve Antibiyofilm Etkinliği

Oğuzhan Ünal¹ & Olcay Özdemir²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-6709-7837

² Doç. Dr., Karabük Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0001-8867-1551

Giriş

Endodontik tedavinin başarısı, kök kanal sistemindeki mikrobiyal yükün etkin biçimde ortadan kaldırılmasına bağlıdır. Kök kanal anatomisinin kompleks yapısı, lateral kanallar, isthmuslar ve dentin tübüllerinin derinliklerine kadar nüfuz eden bakteriler, özellikle de biyofilm oluşturan türler tedaviyi güçleştirmektedir. *Enterococcus faecalis* gibi türlerin biyofilm içinde yüksek direnç göstermesi, persistan enfeksiyonların önemli nedenlerindendir. Biyofilm yapıları mikroorganizmalara hem kimyasal ajanlara hem de mekanik temizliğe karşı korunma mekanizmaları kazandırır. Bu nedenle yalnızca kanal içi mikrobiyal yükün azaltılması değil, aynı zamanda biyofilmin sağladığı bariyerin aşılması modern endodontinin temel hedeflerinden biridir (Prüllage, 2021a). Geleneksel kök kanal patları arasında çinko oksit-eugenol (ZOE) ve epoksi rezin esaslı materyaller uzun yıllar yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak bu ürünlerin önemli sınırlılıkları literatürde açık şekilde belgelenmiştir. ZOE içerikli patların çözünürlük problemleri, den-tine adezyon eksikliği ve zamanla marjinal boşluk oluşturabilmesi; epoksi rezin içeriklilerde ise sitotoksikite potansiyeli ve biyofilme karşı sınırlı etkinliği bildirilmiştir (Özdemir & Kopac, 2022).

Biyoseramik esaslı materyallerin endodontide yükselişi ise son yıllarda dikkate değer biçimde artmıştır. Kalsiyum silikat temelli materyaller (ör. MTA, Biodentine, BioRoot RCS, TotalFill BC Sealer, CeraSeal) yüksek biyouyumluluk, nem varlığında sertleşme, yüksek pH oluşturma yoluyla antibakteriyel etki ve dentine kimyasal bağlanabilme gibi özellikleri ile öne çıkmaktadır. Biyoseramik patların biyofilme etkisinin değerlendirildiği bir derlemede, bu materyallerin antibiyofilm etkinliğinin geleneksel patlara kıyasla daha iyi olduğu rapor edilmiştir. Apikal sızıntı açısından yapılan ex-vivo bir çalışmada, BioRoot RCS'nin sızdırmazlık performansının MTA-Fillapex'ten anlamlı düzeyde daha iyi olduğu gösterilmiştir (de Jesus Domingues et al., 2021).

Ayrıca, *E. faecalis* üzerindeki antibakteriyel etkinlikleri karşılaştıran bir çalışmada biyoseramik simanların genel olarak pozitif anti-bakteriyel aktivite gösterdiği; epoksi rezin temelli patların ise bu etkinliğin daha sınırlı olduğu bildirilmiştir. Bu derlemenin amacı, biyoseramik esaslı endodontik materyallerin antibakteriyel, antibiyofilm ve bakteriyel sızıntıyı önleme potansiyellerini güncel kanıta dayalı literatür ışığında bütüncül şekilde değerlendirmektir. Böylece klinisyenlere, biyoseramiklerin modern endodontik tedavilerin biyolojik başarısına katkılarını daha net ortaya koyan kapsamlı bir çerçeve sunmak hedeflenmektedir (Lopes et al., 2024).

Endodontik Enfeksiyonun Mikrobiyolojisi ve Biyofilm Dinamikleri

Kanal Florasında Baskın Patojenler

Kök kanal sisteminde enfeksiyon sürecinde yer alan mikroorga-nizmalar genellikle çoklu türlerden oluşan, anaerobik veya fakültatif anaerobik

bakterilerden meydana gelen karmaşık bir yapıdır. Genel kompozisyon olarak, sekanslama çalışmalarına göre “çekirdek” kök kanal florasında Firmicutes, Bacteroidetes ve Proteobacteria en baskın filumlar olarak rapor edilmiştir. Primer enfeksiyonlu (PEI) dişlerde baskın cinsler Prevotella, Alloiococcus, Porphyromonas, Phocaeicola iken, sekonder/persistan enfeksiyonlu (SEI) dişlerde Pseudomonas, Alloiococcus, Prevotella ve Fretibacterium öne çıkmaktadır (F. Yang et al., 2011).

Benzer şekilde Li ve ark.’nın (2025) apikal periodontitis olgularında yaptıkları analizde, “çekirdek mikrobiyota”nın Bacteroidota, Firmicutes, Synergistota, Actinobacteriota, Proteobacteria, Fusobacteriota ve Spirochaetota filumlarından oluştuğu rapor etmişlerdir (Li et al., 2025).

Manoil ve ark.’nın apikal periodontitisle ilişkili kök kanal mikrobiyotası çalışmalarına dayanarak sistematik olarak incelediği derlemede, primer enfeksiyonlarda Fusobacterium, Prevotella, Lactobacillus, Actinomyces, Parvimonas gibi cinslerin tekrar tekrar baskın olarak rapor edildiği; bununla birlikte enfeksiyonların bü-yük çoğunluğunda floraya özgü tek bir “ana patojen” yerine, yüksek çeşitliliğe sahip polimikrobiyal toplulukların görüldüğü vurgulanmıştır (Manoil, Al-Manei, & Belibasakis, 2020a). Kesim ve ark.’nın primer ve sekonder enfeksiyonları karşılaştırdığı çalışmada ise, primer enfeksiyonlarda Gammaproteobacteria sınıfına ait Pasteurellales/Vibrionales ve Pasteurella-ceae/Vibrionaceae, sekonder enfeksiyonlarda ise Olsenella cinsi ve Olsenella uli türünün anlamlı biçimde daha bol olduğu gösterilmiştir (Kesim et al., 2023).

Ayrıca Enterococcus faecalis kök kanal tedavisinin başarısızlıklarında sıklıkla izlenen bir türdür. Biyofilm oluşturma kapasitesi, dentin tübüllerine nüfuz edebilmesi ve zorlu çevre koşullarına (yük-sek pH, düşük besin, hipoklorit ortamı) toleransı ile dikkat çeker.

Fusobacterium nucleatum ise endodontik enfeksiyonlarda yer alan ve dentin derinliklerine kadar nüfuz edebilen bir anaerob bakteri-dir. Bir çalışma, F. nucleatum’un kök kanallarında PCR ile %84 oranında bulunduğunu göstermiştir.

Siyah pigmentli Gram-negatif anaeroblar (özellikle Porphyromonas ve Prevotella türleri), hem periodontitis hem de endodontik enfeksiyonlarla yakından ilişkilidir. Kwon ve ark.’nın çalışmada, P. gingivalis, P. endodontalis, Prevotella intermedia ve P. nigrescens gibi siyah pigmentli türlerin, akut endodontik enfeksiyonlarda sıklıkla izole edildiği ve geniş virülans repertuarları nedeniyle klinik tabloyu ağırlaştırabildiği gösterilmiştir (Garcez, Nuñez, Hamblin, & Ribeiro, 2008).

Siqueira Jr. ve ark. primer endodontik enfeksiyonlu dişlerde, tür-spesifik PCR yöntemiyle yaptıkları çalışmada P. gingivalis, ör-neklerin %48’inde saptanmış ve

bu yüksek prevalans, türün pri-mer endodontik enfeksiyon patogenezindeki rolünü destekler nitelikte bulunmuştur (Siqueira Jr, Rôças, & Silva, 2008).

Jacinto ve ark. ise *P. gingivalis*'in kök kanalında tespit edildiğini ve bu varlığın semptomatik olgularla daha güçlü şekilde ilişkili olduğunu bildirmiş; böylece *P. gingivalis*'in özellikle ağırlı/apse eğilimli lezyonlarda önem taşıyabileceğini ileri sürmüştür (Jacinto et al., 2006).

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, kök kanal florasının, filum düzeyinde Firmicutes–Bacteroidetes–Proteobacteria üçlüsü etrafında yoğunlaştığı, cins düzeyinde *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Fretibacterium*, *Olsenella* gibi anaerobların sık tekrarlandığı, ve tek bir “baskın tür” yerine, çok çeşitli ve vaka bazında değişken toplulukların söz konusu olduğu güncel NGS literatürüyle uyumlu şekilde ortaya konmaktadır. Vurgulanmıştır (Manoil, Al-Manei, & Belibasakis, 2020b).

Biyofilm Yapısı, Direnç Mekanizmaları ve Dentine Tutunma

Biyofilm; mikroorganizmaların kendilerinin ürettiği ekstraselüler polimerik madde (EPS) matrisi içinde organize oldukları, üç boyutlu, çok katmanlı bir yapıdır. Bu yapı, bakterilerin mekanik ve kimyasal ajanlara karşı direnç kazanmasına olanak tanır.

EPS matrisi genellikle polisakkaritler, proteinler, lipidler ve ekstraselüler DNA (eDNA) içerir. Bu yapı antimikrobiyal ajanların penetrasyonunu sınırlayabilir (Swimberghe, Coenye, De Moor, & Meire, 2019).

Biyofilm içindeki bakteriler planktonik forma göre daha yavaş büyür, metabolik olarak daha sessiz olabilir ve persister hücre popülasyonları barındırabilir, ki bu durum da tedaviye direnç an-lamına gelir. Dentine tutunma açısından *E. faecalis*'in adezyon proteini, yüzey adezyon molekülleri ve dentin tübüllerine penetre olma yeteneği önemli rol oynar (S. Yang et al., 2024).

Biyofilm formasyonu kanal duvarları, lateral kanallar, isthmuslar gibi anatomik mikro bölgelerde gerçekleşir ve bu bölgeler irrigasyon ve dolgu materyallerinin erişimini kısıtlar (Jhajharia, Parolia, Shetty, & Mehta, 2015).

Bakteriyel Sızıntının Oluşum Mekanizmaları

Kök kanal tedavisi sonrası bakteriyel sızıntı ya da sekonder enfeksiyon riski, üç ana mekanizma üzerinden değerlendirilebilir:

Mikrosızıntı: Kanal dolgusu ile dentin duvarı arasındaki mikroskobik boşluklardan bakterilerin ya da toksinlerin ilerlemesidir. Örneğin, konvansiyonel kök kanal patların hiçbirisinde sızıntının tamamen engellenemediği bildirilmektedir (De-Deus, Coutinho-Filho, Reis, Murad, & Paciornik, 2006).

Difüzyon: Küçük moleküllerin (bakteri metabolitleri, en-dotoksinler) dentin kanalları veya materyal-dentin arayüzünden difüzyon yoluyla geçmesidir (Rodríguez-Niklitschek et al., 2021).

Kapiler Geçiş: Sıvıların kanal dolgusu ile duvar arasındaki boşluklardan kapiler etkiyle ilerlemesi sonucu mikroorga-nizmaların taşınabileceği bir mekanizmadır. Bu mekaniz-malar sızıntı riskini artırarak yeniden koloni oluşumu ve biyofilm gelişimine olanak tanır. Dolgu materyalinin fizikokimyasal özellikleri (örneğin çözünürlük, adezyon, büzülme) bu sızıntı mekanizmalarının gerçekleşme ihtimalini etkiler (Al-Haddad & Che Ab Aziz, 2016).

Antimikrobiyal Stratejilerde Biyoseramiklerin Yeri

Son yıllarda biyoseramik esaslı endodontik pat/materyal teknolojileri dikkat çekmiştir.

Laboratuvar çalışmaları biyoseramik patların antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Örneğin, bir sistematik derleme bu materyallerin özellikle E. faecalis'a karşı pozitif aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Ancak biyoseramik içerikli kök kanal patlarının E. faecalis ve P. gingivalis biyofilm modellerinde etkili olduğunu belirtmiş, fakat aktiviteleri kalsiyum hidroksit içerikli diğer materyallere göre her zaman üstün bulunmamıştır.

Dolum materyali seçiminde sadece antibakteriyel özellik değil, aynı zamanda kanal sızdırmazlığı, materyalin çözünmezliği, biyoyumluluğu ve dentin ile kimyasal bağlanabilmesi gibi kriterler de değerlendirilmelidir.

Biyoseramik materyaller (ör. ProRoot MTA, Biodentine, EndoSequence/TotalFill/ Bio-C tipi bioceramic sealers) antibakteriyel etkinliklerini birden fazla mekanizma aracılığıyla gösterir:

- (1) hidrasyon reaksiyonuna bağlı yüksek pH / hidroksil iyon salınımı,
- (2) kalsiyum iyonu salınımı ve yüzeyde hidroksiapatit oluşumu ile fiziksel bariyer/biyoaktif etki,
- (3) materyalin hidrofilik ve akışkan karakteri sayesinde dentin tünellerine nüfuz ve mekanik bloke etki, ve
- (4) bazı formülasyonlarda eklenen antimikrobiyal nanopartiküller/metal iyonlar (Ag, Zn vb.) ile doğrudan bakterisidal etki. Bu mekanizmalar birlikte fakat zamanla değişen etkinlik sergiler; başlangıçta güçlü bir etki gözlenirken uzun vadede dentin ve organik materyallerin tamponlaması nedeniyle etkisi azalabilir (Suwartini, Santoso, Widayman, & Ratnasari, 2022).

Antibakteriyel Etki Mekanizmaları

1. Yüksek pH / hidroksil iyon (OH⁻) salınımı:

Trikalسيوم silikat bazlı materyaller hidratlandıkça $\text{Ca}(\text{OH})_2$ benzeri bir ürün açığa çıkarır; bunun sonucunda yüzey/çevre pH'sı yükselir. Yüksek alkalinitenin bakteriyostatik / bakterisidal etkisi iyi belgelenmiştir (özellikle planktonik bakteriler ve bazı hassas türler için). Ancak dentin tamponlama ile pH düşebilir ve etkinlik azalabilir (Camilleri, Atmeh, Li, & Meschi, 2022).

2. Kalsiyum iyonu salınımı ve biyoaktivite (hidroksiapatit oluşumu):

Serbest kalsiyum iyonları hem mineralleşmeyi teşvik eder hem de materyal-dentin arayüzünde hidroksiapatit benzeri bir tabaka oluşturarak sızdırmazlığı artırır; bu, mikrobiyal nüfuzun fiziksel olarak azalmasına dolaylı katkı sağlar. Ayrıca Ca^{2+} iyonlarının hücre duvarı/zar işlevleri üzerinde dolaylı etkileri olabilir (Kirthiga, Thomas, Jose, Adarsh, & Nair, 2024).

3. Fiziksel bariyer ve sızdırmazlık / dentin tünellerine penetrasyon:

Bioceramic sealers'ın düşük çözünürlüğe ve iyi adaptasyona bağlı olarak dentin tubulus girişlerini bloke etmesi, bakterilerin kalıcı yerleşimini azaltır. Özellikle kök ucuna yakın lokalizasyonlarda önemlidir (Kim, Kim, Lee, Lee, & Shin, 2015).

4. Formülasyona bağlı ek antimikrobiyal bileşenler:

Bazı araştırmalarda bioceramic sealerlara gümüş, çinko, magnezyum hidroksit veya chitosan nanoparçacıklar eklenerek antibakteriyel etkinlik artırılmaya çalışılmıştır; başlangıç sonuçları vaat edicidir ancak fiziksel/çözünürlük ve toksisite yönleri dikkatle değerlendirilmelidir (Munitić, Budimir, Jakovljević, Anić, & Bago, 2020).

Laboratuvar (in-vitro) bulguları

- Erken (ilk saat-gün) etkinlik genelde yüksektir. Karıştırma/yerleştirme sonrası serbest OH^- ve Ca^{2+} salınımı nedeniyle kısa vadede güçlü antimikrobiyal aktivite raporlanmıştır. Ancak bu etki zamanla azalabilir.

- Planktonik bakteri vs. biyofilm: Planktonik organizmalara karşı etkinlik daha belirgindir; olgun/birincil biyofilmlere (öz. *Enterococcus faecalis* gibi kök kanal patojenlerinin oluşturduğu olgun biyofilm) karşı ise biyofilm matriksinin korunması ve dentin tamponlaması nedeniyle etkinlik daha sınırlıdır. Birçok çalışma bioceramic sealers'ın olgun *E. faecalis* biyofilmlerine karşı sınırlı veya değişken etki gösterdiğini raporlamaktadır (Radwanski et al., 2024).

- Materyal farklılıkları vardır: Biodentine, ProRoot MTA ve farklı bioceramic sealers arasında antibakteriyel etki açısından heterojen sonuçlar bildirilmiştir; bazı çalışmalar Biodentine veya BioRoot RCS gibi ürünleri daha güçlü bulurken, diğerlerinde EndoSequence/TotalFill ile AH Plus karşılaştırmaları benzer bulunmuştur. Metodolojik heterojenite (mikroorganizma suşu, test metodu, bekleme süreleri) sonuçları etkilemektedir (Prasad Kumara et al., 2025).

Klinik bulgular ve uygulama verileri

• Klinik sonuçlar genelde olumlu: Biyoseramik materyallerin biyoyumluluk, sızdırmazlık ve doku iyileştirici özellikleri sayesinde pulpa kapama, apeks kapama, kök rezorpsiyonlarında ve kök kanal dolgusuna alternatif/ek materyal olarak iyi klinik başarılarla sahip olduğu bildirilmektedir. Antimikrobiyal özellik tek başına klinik başarının garantisi değildir; doğru mekanik preparasyon, irrigasyon, ve asepsi kritik kalır.

• Tedavi başarısı açısından doğrudan antibakteriyel etkinlikten öte sızdırmazlık ve dokuyla uyum daha belirleyici: Yani laboratuvar verileri (antimikrobiyal aktivite) ile klinik iyileşme arasındaki korelasyon direkt ve güçlü olmayabilir. Bu nedenle klinik uygulamada materyalin toplam özellikleri (biyoyumluluk, sızdırmazlık, uygulama kolaylığı) göz önünde bulundurulmalıdır (Prüllage, 2021b).

Klinik pratik için çıkarımlar / öneriler

1. Biyoseramik materyaller ilk yerleştirme döneminde antibakteriyel katkı sağlar; ancak bu onları kök kanal dezenfeksiyonunun tek yolu olarak görmek hatalı olur. Mekanik preparasyon + etkili irrigasyon (NaOCl, EDTA / aktivasyon) hâlâ birincildir.

2. Kök kanalı dolgu/sealer seçerken antibakteriyel etki tek kriter olmamalı; biyoyumluluk, sızdırmazlık, uzun süreli stabilite ve retrievability (gerektiğinde çıkarılabilme) de göz önünde tutulmalıdır.

3. Refrakter enfeksiyonlarda (öz. E. faecalis ile ilişkili persistan apikal periodontitis) bioceramic sealers tek başına yeterli olmayabilir; gerektiğinde ek veya alternatif stratejiler (antimikrobiyal ilaç uygulamaları, apikal cerrahi vb.) değerlendirilmelidir.

4. Yeni geliştirmeler (nanopartikül katkıları, metal iyon dopajı) umut verici ancak uzun dönem güvenlik ve klinik etkinlik çalışmaları ile desteklenmelidir.

Biyoseramik materyallerin antibakteriyel etkisi çok modüllüdür (yüksek pH, Ca^{2+} salımı, fiziksel sızdırmazlık, formülasyona bağlı ek ajanlar). Laboratuvar çalışmaları başlangıçta olumlu sonuçlar gösterirken olgun biofilmler ve in-vivo koşullar altında etkinlik değişkenleşir. Klinik kullanımlarda ise biyoseramiklerin en güçlü yönleri biyoyumluluk ve uzun dönem sızdırmazlık/iyileştirme potansiyelidir; antimikrobiyal özellik destekleyici fakat tek başına belirleyici değildir (Peña-Bengoia et al., 2023).

KAYNAKLAR

- Al-Haddad, A., & Che Ab Aziz, Z. A. (2016). Bioceramic-based root canal sealers: a review. *International Journal of Biomaterials*, 2016(1), 9753210.
- Camilleri, J., Atmeh, A., Li, X., & Meschi, N. (2022). Present status and future directions: Hydraulic materials for endodontic use. *International Endodontic Journal*, 55, 710–777.
- de Jesus Domingues, J., Oliveira, L. T. A., de Assis Costa, M. D. M., Silva, L. de A. M., Nascimento, F., & Dietrich, L. (2021). Uso de fitoterápicos e demais componentes vegetais e minerais na fabricação de produtos odontológicos naturais: Revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 10(3), e57610313678–e57610313678.
- De-Deus, G., Coutinho-Filho, T., Reis, C., Murad, C., & Paciornik, S. (2006). Polymicrobial leakage of four root canal sealers at two different thicknesses. *Journal of Endodontics*, 32(10), 998–1001.
- Garcez, A. S., Nuñez, S. C., Hamblin, M. R., & Ribeiro, M. S. (2008). Antimicrobial Effects of Photodynamic Therapy on Patients with Necrotic Pulps and Periapical Lesion. *Journal of Endodontics*, 34(2), 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.10.020>
- Jacinto, R. C., Gomes, B., Shah, H. N., Ferraz, C. C., Zaia, A. A., & Souza-Filho, F. J. (2006). Incidence and antimicrobial susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* isolated from mixed endodontic infections. *International Endodontic Journal*, 39(1), 62–70.
- Jhajharia, K., Parolia, A., Shetty, K. V., & Mehta, L. K. (2015). Biofilm in endodontics: a review. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 5(1), 1–12.
- Kesim, B., Ülger, S. T., Aslan, G., Cudal, H., Üstün, Y., & Küçük, M. Ö. (2023). Amplicon-based next-generation sequencing for comparative analysis of root canal microbiome of teeth with primary and persistent/secondary endodontic infections. *Clinical Oral Investigations*, 27(3), 995–1004.
- Kim, R. J.-Y., Kim, M.-O., Lee, K.-S., Lee, D.-Y., & Shin, J.-H. (2015). An in vitro evaluation of the antibacterial properties of three mineral trioxide aggregate (MTA) against five oral bacteria. *Archives of Oral Biology*, 60(10), 1497–1502.
- Kirthiga, M., Thomas, G., Jose, S., Adarsh, V. J., & Nair, S. (2024). Antimicrobial efficacy of calcium silicate-based bioceramic sealers against *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*—An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 27(7), 737–742.
- Li, Y., Wu, S., Zhang, Y., Zhang, T., Hu, C., Zhang, P., ... Liu, Y. (2025). Analysis of the diversity and function of the microbiota in infected root canals of type

- 2 diabetes mellitus with apical periodontitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15, 1514510.
- Lopes, C. S., Delfino, M. M., Tanomaru-Filho, M., Sasso-Cerri, E., Guerreiro-Tanomaru, J. M., & Cerri, P. S. (2024). Bioactive potential of Bio-C Temp demonstrated by systemic mineralization markers and immunoexpression of bone proteins in the rat connective tissue. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 35(1), 13. <https://doi.org/10.1007/s10856-024-06781-3>
- Manoil, D., Al-Manei, K., & Belibasakis, G. N. (2020a). A systematic review of the root canal microbiota associated with apical periodontitis: lessons from next-generation sequencing. *PROTEOMICS–Clinical Applications*, 14(3), 1900060.
- Manoil, D., Al-Manei, K., & Belibasakis, G. N. (2020b). A systematic review of the root canal microbiota associated with apical periodontitis: lessons from next-generation sequencing. *PROTEOMICS–Clinical Applications*, 14(3), 1900060.
- Munitić, M. Š., Budimir, A., Jakovljević, S., Anić, I., & Bago, I. (2020). Short-term antibacterial efficacy of three bioceramic root canal sealers against *Enterococcus faecalis* biofilms. *Acta Stomatologica Croatica*, 54(1), 3.
- Özdemir, O., & Kopac, T. (2022). Cytotoxicity and biocompatibility of root canal sealers: A review on recent studies. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, 20, 22808000221076324.
- Peña-Bengoa, F., Magasich, M. C., Bustamante, D., Wastavino, C., Niklander, S. E., & Cáceres, C. (2023). Effect of Ultrasonic Activation on Dentinal Tubule Penetration of Bio-C Temp and Ultracal XS: A Comparative CLSM Assessment. *European Endodontic Journal*, 8(4), 268–273. <https://doi.org/10.14744/eej.2023.24196>
- Prasad Kumara, P. A. A. S., Cooper, P. R., Cathro, P., Gould, M., Dias, G., & Ratnayake, J. (2025). Bioceramics in Endodontics: Limitations and Future Innovations—A Review. *Dentistry Journal*, 13(4), 157.
- Prüllage, M. L. (2021a). Wirkung der intravenösen Kontrastmittelgabe in der bildgebenden Diagnostik auf ausgewählte Biomarker der Nierenfunktion von Katzen.
- Prüllage, M. L. (2021b). Wirkung der intravenösen Kontrastmittelgabe in der bildgebenden Diagnostik auf ausgewählte Biomarker der Nierenfunktion von Katzen.
- Radwanski, M., Rozpedek-Kaminska, W., Galita, G., Siwecka, N., Sokolowski, J., Majsterek, I., ... Lukomska-Szymanska, M. (2024). Cytotoxicity and genotoxicity of bioceramic root canal sealers compared to conventional resin-based sealer. *Scientific Reports*, 14(1), 4124.

- Rodríguez-Niklitschek, C., Chuhuaicura, P., Oporto, G. H., RODRÍGUEZ-NIKLITSCHKEK, C., CHUHUAICURA, P., & OPORTO, G. H. (2021). Antimicrobial activity of bioceramic root canal sealers: a systematic review. *Int J Odontostomat*, 15(2), 348–355.
- Siqueira Jr, J. F., Rôças, I. N., & Silva, M. G. (2008). Prevalence and clonal analysis of *Porphyromonas gingivalis* in primary endodontic infections. *Journal of Endodontics*, 34(11), 1332–1336.
- Suwartini, T., Santoso, J., Widyarman, A. S., & Ratnasari, D. (2022). Efficacy of Bioceramic and Calcium Hydroxide-Based Root Canal Sealers against Pathogenic Endodontic Biofilms: An In vitro Study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 13(4), 322–330.
- Swimberghe, R. C. D., Coenye, T., De Moor, R. J. G., & Meire, M. A. (2019). Biofilm model systems for root canal disinfection: a literature review. *International Endodontic Journal*, 52(5), 604–628.
- Yang, F., Yang, D., Tu, J., Zheng, Q., Cai, L., & Wang, L. (2011). Strontium enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and in vivo bone formation by activating Wnt/catenin signaling. *Stem Cells*, 29(6), 981–991.
- Yang, S., Meng, X., Zhen, Y., Baima, Q., Wang, Y., Jiang, X., & Xu, Z. (2024). Strategies and mechanisms targeting *Enterococcus faecalis* biofilms associated with endodontic infections: a comprehensive review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1433313.

BÖLÜM 16

Kanser Hastalarında Ağrı Yönetiminde Kullanılan Bütünleşik Yöntemler

Özlem Özer¹ & Meryem Fırat²

¹ Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Erzincan/Türkiye

² Doç. Dr., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Erzincan/Türkiye, 0000-0002-4193-2299

Giriş

Kanser, mortalite ve morbidite oranı yüksek, gelecek kaygısına yol açan ve yaşamı tehdit eden ciddi bir sağlık sorunudur. Kanser, insan yaşamını biyolojik, psikolojik, sosyal ve ekonomik yönden etkilemektedir (Loose vd., 2021). Gelişen teknoloji ile çevresel karsinojenlere maruz kalım süresinin artması, tanı yöntemlerinin gelişmesi ve sağlık kuruluşlarından yararlanma olanaklarının artması ile her yıl daha fazla kanser tanısı konulmaktadır (Erol vd., 2018). Kanser tedavisinde amaç, hastalığın tümüyle ortadan kaldırılması veya yaşam süresinin uzatılması ve yaşam kalitesini artırılmasıdır. Tıptaki gelişmeler sayesinde; bazı kanser vakaları tedavi şansı yakalarken, bazılarında ise yaşam süresi uzatılarak kanser kronik bir süreç kazanmıştır (Özbaş vd., 2019). Aynı zamanda kanser ve tedavisi istenmeyen pek çok semptomu neden olmakta ve bu semptomlar yaşam kalitesini azaltmaktadır. En sık görülen semptom ise ağrıdır. Tedavi alan hastaların %60'ını etkiler ve tedavisini tamamlayan hastaların da üçte birinde görülmeye devam eder (Van Den Beuken vd., 2007; Liou vd., 2021).

Kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedavi ve kök hücre nakli gibi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (Karpuzoğlu ve Batar, 2019). Kanser tanısı alan hastalar, hastalık sürecinden kaynaklanan semptomlar dışında, kemoterapi ve radyoterapinin yan etkisi sonucu oluşan ağrıyı yoğun bir şekilde yaşamaktadır. Bu nedenle verilen tedavilerde ağrının azaltılması amaçlanmaktadır (Özbaş vd., 2019).

Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği (IASP) tarafından ağrı; “Vücudun herhangi bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, emosyonel hoş olmayan bir duygu ve davranış şekli.” olarak tanımlanmıştır (Sarıhan ve Kadioğlu, 2012). Klinik olarak, “Ağrı, hastanın söylediği şeydir, eğer söylüyorsa vardır.” şeklinde tanım yapılmıştır (Genç vd., 2018). Ağrı fiziksel aktiviteleri bozar, yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Kansere ilişkin sonuçları ve genel hasta prognozunu kötüleştirir (Zylla vd., 2017; Liou vd.,2021). “Kronik ağrısı olan tüm hastaların yaklaşık yarısı, ağrıları üzerinde çok az kontrol sahibi olduklarını veya hiç kontrollerinin olmadığını belirtmektedir. Buna göre rahatsızlığın yönetimi, kronik ağrının tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır” (Michaelson, 2006; Lapierre vd.,2019)

Kanserli bireylerde görülen ağrı için kullanılan farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilerde değerli ilerlemeler kaydedilmiştir. Farmakolojik tedaviler arasında, nonopioidler, opioidler ve adjuvan analjezikler yer almaktadır. Maalesef ki mevcut tedaviler genellikle yeterli değildir. Analjezikler ağrıyı azaltmak için sık kullanılan ilaçlardır (Hudson ve ark. 2008; Ivanova ve ark. 2011; Cao vd., 2019). İlaçların kullanımının artmasıyla birlikte, opioidlerin

bağımlılık oluşturma potansiyeli, ilaçların kötü amaçla kullanılması artmış ve toplumun sağlığını sosyal ve ekonomik refahı da etkileyen önemli bir ulusal kriz oluşturmuştur (Compton ve Volkow, 2006; Cao vd., 2019). Sürekli yineleyen ağrı krizleri, kanser tanısı bulunan bireyler arasında polifarmasi konusunda artan endişe ve korkularla birleştiğinde, analjeziklerin oral alınmasını gerektirmeyen farklı ağrı yönetimi şekillerine yani bütünsel (integratif) yöntemlere talebi artırmıştır (Paice, 2019; Liou vd., 2021). Aynı zamanda, tedavi seçeneklerinin çok fazla olmasına rağmen hastaların bu tedavilerden memnun olmadıklarını ifade etmeleri bireylerin tamamlayıcı yöntemlere ihtiyaç duyulduğunun göstergesidir (Balducci, 2019; Miller vd., 2021) Aynı zamanda yapılan önceki çalışmalar, kanser hastalarının %87'sinin alternatif tedavi yöntemlerine yöneldikleri gözlemlenmiştir (Judson vd., 2017; Liou vd., 2021). Günümüzde tamamlayıcı terapi yöntemleri ciddi yan etkilerinin olmaması, kolay ulaşılabilir, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedenleri ile kanser hastaları tarafından bir tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir (Genç vd., 2018).

Bütünsel yöntemlerden bazıları aşağıda sıralanmıştır.

1. REFLEKSOLOJİ

Refleksoloji, insan vücudundaki organların, el ve ayaklarda sonlanan sinir uçlarına yani belirli noktalara sıkı bası uygulamasıdır (Amerika Refleksoloji Derneği, 2018; Ulusal Kanser Enstitüsü, 2019; Miller ve vd., 2021). Bu belirli bölgelerin bası ile uyarılması bir dizi biyolojik ve enerji değişimine sebep olarak başta ağrı olmak üzere birçok semptomu pozitif yönde değiştirmiş ve fizyolojik değişimlere neden olduğu açıkça görülmüştür (Wyatt vd., 2017; Miller vd., 2021). Vücuda uygulanan bu müdahale kişinin varoluşundan itibaren içinde bulundurduğu iyileşme yeteneklerini meydana çıkarabilir (Mcgrady ve Moss, 2018; Miller vd., 2021).

Ayak refleksolojisi ile ilgili yapılan randomize kontrollü bir çalışma da (RCT), standart refleksoloji uygulanan ileri evre meme kanseri tanısı bulunan kadın bireyler arasında ağrı semptomunda anlamlı azalmalar bulunmuştur (Wyatt vd., 2017; Miller vd., 2021). Refleksoloji müdahalesi alan kadınlar arasında (kontrol grubuna kıyasla) kişilerde kendi benliklerinde farkına vardıkları maneviyat düzeylerinde zaman içerisinde önemli sayılacak değişimler bulunmamıştır. Kişilerin maneviyatı kendilerini algılayışları ağrı deneyimlerini değiştirebilir. Ağrı yönetimi müdahalelere uyumu kolaylaştırır ve ağrı üzerinde doğrudan olamasa da etkisi vardır (Miller vd., 2021).

2. FLOTASYON KISITLI ÇEVRESEL STİMÜLASYON TERAPİSİ (REST)

Flotasyon kısıtlı çevresel stimülasyon terapisi bireylerde gevşeme ve rahatlama sağlayarak ağrıyı kontrol altına alma ile ilişkilendirilmiştir (Loose vd., 2021). Loose ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hasta bireylerin kendileri için ayrılmış özel bir alanda rahatça yüzmeleri sağlanmıştır. Yüzdükleri su vücut sıcaklığı ile uyumlu ve yüzülen alan ışık ve sese karşı korunmuştur. Çevresel faktörlerden bireyi rahatsız edebilecek uyaranlar en aza indirilmiştir. Hasta bireylere uygulanan bu stimülasyon terapisi ağrı algılayışlarında azalma, uyku kalitesinde artma ve stres seviyeleri üzerinde olumlu etkiler meydana getirmiştir (Bood vd., 2009; Loose vd., 2021). Bu müdahale biyolojik ve psikolojik faktörlerin neden olduğu ağrıyı tanımlayan hastalar için faydalı olduğu fakat uzun dönemde anlamlı bir fayda sağlamadığı ortaya konulmuştur (Loose vd., 2021).

3. BİTKİSEL TOPİKAL ANALJEZİK: TİBETREE AĞRI GİDEERİCİ PLASTER (PRP)

Kas iskelet sisteminde meydana gelen ağrı durumlarını tedavi etmek amacıyla Çin’de yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır (Chen vd., 2020). Sağlığa yararlı bitkiler ve naturel ürünler, kanser tanısı almış bireyler tarafından ağrı semptom yönetiminde sıkça kullanılmaktadır. Fakat bu bitkisel ürünlerin kanser tedavisine entegrasyonunu inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır (Liou vd., 2021). Liou ve arkadaşları yaptığı çalışmada, PRP kullanımına ilişkin kanser tanısı almış bireylerin deneyimlerini ve bakış açılarını anlamayı amaçlamışlardır. Hastalardan alınan geri bildirimlere göre kanser hastalarının yaklaşık %75’i PRP kullanımından sonra ağrıların azaldığını ve bu ağrı bantlarının kolayca kullanıldığı ve işlevselliğinden bahsederken bir kısmı ise ağrı şiddetinde değişiklik olmadığını ve kullanıma bağlı karşılaştıkları sorunlardan bahsetmişlerdir. Bu yöntemin hastalar üzerinde sadece ağrı üzerinde değil aynı zamanda uyku kalitesinde artma, fiziksel aktivitede ve günlük işlerinde bağımsızlaşma gibi faydalarda sağladığı bildirilmiştir (Liou vd., 2021). Hastaların oral ağrı kesici ilaçlarla daha önce yaşadığı olumsuz durumlar, bireyleri ağrı semptomlarını azaltmak için PRP kullanımına teşvik etmiştir (Liou vd., 2021).

4. METİLEN MAVİSİ: AĞIZ GARGARASI

Metilen mavisi (MB) analjezik etkisi, kanser tedavisinden kaynaklanan Oral Mukozit (OM) ile ilişkili orofaringeal ağrının tedavisinde kullanılmak için araştırılmıştır. Literatürde MB'nin çeşitli ağrılı durumlar için analjezik olarak kullanımını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır (Kallewaard vd., 2019; Roldan vd., 2022). Metilen mavisinin (MB) ağrı kesici etkisi, kanser tanısı almış

bireylerde oral mukozite bağı gelişen ağrının azaltılması amacıyla kullanılmıştır (Guo vd., 2019; Roldan vd., 2022). Yapılan çalışmalarda tek başına geleneksel yöntemlerin kullanımına karşı metilen mavisiyle birleştirilerek uygulanan işlemler ağrının giderilmesi azalması ve oral işlevselliğin artmasında etkili olmuştur. Bu yöntemin etkili ve kolay uygulanabilir olması ve ağrı üzerinde etkili olması olumlu sonuçlarıdır (Roldan vd., 2022).

5. SOSYAL BAĞLANTI (MÜZE TURU)

Ağrı yönetiminde tedavi etkisinin sürdürülebilirliği önemlidir (Koebner vd., 2019). Kronik ağrı, karmaşık bir biyopsikososyal fenomen olarak kabul edilsede, kronik ağrıya yönelik sosyal bağlantı temelli müdahaleler nadirdir. Ağrının sosyal boyutu, sosyal çevre ile ağrının yaşandığı kişi arasındaki dinamik etkileşimini ifade etmektedir (Merskey ve Boğduk, 1994; Koebner vd., 2019). Bireyin içsel farkındalığı, sosyal dünya ile (arkadaşlar, akranlar, toplum vb.) yakın ilişkiler kurduğu sosyal bağlamı ifade eder ve bu sosyal bağlantı, analjezik etkiler sergileyebilir." (Lee ve Robins,1998; Koebner vd., 2019). Sanat müzesi turlarının kronik ağrı üzerindeki etkilerini ölçmek için bir pilot çalışma yürütülmüştür. Bu çalışma, sosyal bağlantının analjezik etkisini araştırmaktadır. Ayrıca, sosyal bağlantıların ağrı yönetimindeki önemine vurgu yapmaktadır. Kronik ağrı yaşayan bireyler arasında ağrıyı azaltmaya ve sosyal izolasyonu azaltmaya yönelik sanat müzesi turlarının potansiyel faydaları araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, kronik ağrı yaşayan bireyler için sanat müzesi turları uygulanabilir ve katılımcıların algıladığı sosyal izolasyon ve ağrı üzerinde olumlu etkiler bildirilmiştir. Katılımcılar tur sırasında ağrıda azalma ve sosyal bağlantının artması gibi olumlu deneyimler yaşamışlardır. Araştırma, sanat etkinliklerinin sosyal bağlantıları güçlendirebileceğini ve kronik ağrı yönetiminde potansiyel faydaları olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, sanat müzesi turlarının kronik ağrısı olan bireyler için bir destekleyici tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmalar, fiziksel ağrı ile sosyal kopukluk arasında bir ilişki bulunduğunu gösterse de, bu bulguların klinik uygulamalara nasıl entegre edileceği konusunda net bir yönerge sunmamaktadır. Bu bağlamda düşünülebilecek bir yaklaşım, sağlık sektörü dışındaki kuruluşlarla işbirliği yaparak, müzeler gibi sosyal bağlantıları artırıcı müdahaleler geliştirmektir, böylece toplum sağlığına yönelik etkili çözümler ortaya konabilir (Camic ve Chatterjee, 2013; Koebner vd., 2019).

6. AKUPUNKTUR

Akupunktur, vücudun belirli bölgelerine iğnelerin yerleştirilmesi ile yapılan invaziv, farmakolojik olmayan bir müdahaledir. Ağrı üzerindeki analjezik etkisi ayrıntılı olarak incelenmiştir (Zhao, 2008; Cao vd., 2019). "Akupunkturun beyin

sapı, subkortikal ve limbik yapılarda endojen opioidlerin salınımını indüklediği bulunmuştur” (Pomeranz 1996; Han 2003; Dougherty vd., 2008; Cao vd., 2019). “İnsanlarda akupunktur stimülasyonuna ilişkin nörogörüntüleme çalışmaları, ağrının işlenmesinde yer alan somatosensoriyel ve duygusal işlevlerle ilgili limbik ve bazal ön beyin alanlarında ani etkiler göstermiştir” (Dhond vd., 2007; Cao,2019). Araştırmacılar, gerçek ve hayal edilen akupunkturun analjezik etkilerini karşılaştırmak için bir araştırma yürütmüşlerdir. Çalışmada, katılımcılar gerçek akupunktur, sahte akupunktur, video rehberli akupunktur görüntüleme tedavisi (VGAIT) ve VGAIT kontrol koşullarına randomize edilmiştir. Gerçek akupunktur, sahte akupunktur, VGAIT ve VGAIT kontrolün beyin mekanizmaları ve ağrı eşiğine etkileri manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile incelenmiştir. Sonuçlar, gerçek akupunkturun bilateral insula aktivasyonu ile ilişkilendirildiğini ve VGAIT'in Interior Singulat Korteks'de (rACC) deaktivasyon ile ilişkilendirildiğini göstermiştir. Bulgular, hem gerçek akupunkturun hem de VGAIT'in sağlıklı bireylerde ağrı eşiğini artırdığını ve beyinde farklı bölgeleri modüle ettiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmanın sonuçları, VGAIT'in gerçek akupunktur ile benzer analjezik etkilere sahip olabileceğini ve ağrı yönetiminde potansiyel olarak etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

Sonuç ve Öneriler

Kanser ağrısının yönetiminde bütünlük yöntemler, geleneksel tedavi yaklaşımlarına ek olarak hastaların yaşam kalitesini artırmada önemli katkılar sağlamaktadır. Akupunktur, refleksoloji ve bitkisel takviyeler gibi bütünlük yöntemler, ağrıyı azaltmanın yanı sıra stres, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik semptomların yönetiminde de etkili olmaktadır. Bu yöntemlerin kullanımının, ağrı yönetiminde multidisipliner bir yaklaşımın parçası olarak ele alınması, hem fiziksel hem de duygusal açıdan hastaların genel iyilik halini desteklemektedir. Her bireyin benzersiz olduğunu ve ihtiyaçlarının farklılık gösterdiğini göz önünde bulundurarak, bütüncül yaklaşımlarla bütünlük bakım uygulamalarının benimsenmesi, hemşirelik bakımının kalitesini artırır. Bu nedenle, semptom yönetiminde bütünlük yaklaşımların kullanılması ve klinik uygulamalarına entegre edilmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Amerika Refleksoloji Derneği. (2018). Refleksolojinin Tanımlanması .
<http://reflexology-usa.org/information/downloads-online-resources/defining-reflexology/>
- Angst, MS, Tingle, M., Phillips, NG ve Carvalho, B. (2009). İnsan deneklerin iltihaplı cildinde ısı ve mekanik ağrı eşliğinin belirlenmesi. JoVE (Görselleştirilmiş Deneyler Dergisi) , (23), e1092.
- Atli Ozbas, A., Kilic, S., & Oz, F. (2019). Kanser Tanısı Konan Hastaların Eşleri ve Bakım Vericileri İçin Destekleyici Bakım Gereksinimleri Ölçeği'nin Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması.
- Balducci L. (2019). Geriatric Oncology, Spirituality, and Palliative Care. Journal of pain and symptom management, 57(1), 171–175.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.05.009>
- Bood, S. A., Kjellgren, A., & Norlander, T. (2009). Treating stress-related pain with the flotation restricted environmental stimulation technique: are there differences between women and men?. Pain research & management, 14(4), 293–298. <https://doi.org/10.1155/2009/298935>
- Camic, P. M., & Chatterjee, H. J. (2013). Museums and art galleries as partners for public health interventions. Perspectives in public health, 133(1), 66–71.
<https://doi.org/10.1177/1757913912468523>
- Cao, J., Tu, Y., Orr, S. P., Lang, C., Park, J., Vangel, M., Chen, L., Gollub, R., & Kong, J. (2019). Analgesic Effects Evoked by Real and Imagined Acupuncture: A Neuroimaging Study. Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991), 29(8), 3220–3231. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy190>
- Cao, J., Tu, Y., Orr, S. P., Lang, C., Park, J., Vangel, M., Chen, L., Gollub, R., & Kong, J. (2019). Analgesic Effects Evoked by Real and Imagined Acupuncture: A Neuroimaging Study. Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991), 29(8), 3220–3231. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy190>
- Chen, C., Li, S. Q., Bao, T., Zhang, L., Seluzicki, C., & Mao, J. J. (2020). A Systematic Review of CheeZheng Pain Relieving Plaster for Musculoskeletal Pain: Implications for Oncology Research and Practice. Integrative cancer therapies, 19, 1534735420918933.
<https://doi.org/10.1177/1534735420918933>
- Compton, WM ve Volkow, ND (2006). Amerika Birleşik Devletleri'nde opioid analjezik kullanımında büyük artışlar: endişeler ve stratejiler. Uyuşturucu ve alkol bağımlılığı , 81 (2), 103-107.
- Dhond, R. P., Kettner, N., & Napadow, V. (2007). Neuroimaging acupuncture effects in the human brain. Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.), 13(6), 603–616. <https://doi.org/10.1089/acm.2007.7040>

- Dougherty, D. D., Kong, J., Webb, M., Bonab, A. A., Fischman, A. J., & Gollub, R. L. (2008). A combined [11C]diprenorphine PET study and fMRI study of acupuncture analgesia. *Behavioural brain research*, 193(1), 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.04.020>
- Erol, O., Unsar, S., Yacan, L., Pelin, M., Kurt, S., & Erdogan, B. (2018). Pain experiences of patients with advanced cancer: A qualitative descriptive study. *European Journal of Oncology Nursing*, 33, 28-34.
- Guo, X., Ding, W., Liu, L., & Yang, S. (2019). Intradiscal Methylene Blue Injection for Discogenic Low Back Pain: A Meta-Analysis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 19(1), 118–129. <https://doi.org/10.1111/papr.12725>
- Han J. S. (2003). Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends in neurosciences*, 26(1), 17–22. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(02\)00006-1](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)00006-1)
- Hudson, TJ, Edlund, MJ, Steffick, DE, Tripathi, SP ve Sullivan, MD (2008). Düzenli reçeteli opioid kullanımının epidemiyolojisi: ulusal, nüfusa dayalı bir anketin sonuçları. *Ağrı ve semptom yönetimi dergisi* , 36 (3), 280-288.
- Ivanova, JI, Birnbaum, HG, Schiller, M., Kantor, E., Johnstone, BM ve Swindle, RW (2011). Bel ağrısı olan hastalarda gerçek dünyadaki uygulama modelleri, sağlık hizmetlerinden yararlanma ve maliyetler: Kılavuza uygun bakıma giden uzun yol. *Omurga Dergisi* , 11 (7), 622-632.
- Judson, P. L., Abdallah, R., Xiong, Y., Ebbert, J., & Lancaster, J. M. (2017). Complementary and Alternative Medicine Use in Individuals Presenting for Care at a Comprehensive Cancer Center. *Integrative cancer therapies*, 16(1), 96–103. <https://doi.org/10.1177/1534735416660384>
- Karpuzoğlu, D., & Batar, N. (2019). Onkolojide tercih edilen beslenme durumu tarama ve değerlendirme yöntemleri. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 1(1), 37-46.
- Koebner, I. J., Fishman, S. M., Paterniti, D., Sommer, D., Witt, C. M., Ward, D., & Joseph, J. G. (2019). The Art of Analgesia: A Pilot Study of Art Museum Tours to Decrease Pain and Social Disconnection Among Individuals with Chronic Pain. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 20(4), 681–691. <https://doi.org/10.1093/pm/pny148>
- Lapierre, S. S., Baker, B. D., & Tanaka, H. (2019). Effects of mirthful laughter on pain tolerance: A randomized controlled investigation. *Journal of bodywork and movement therapies*, 23(4), 733–738. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2019.04.005>
- Lee, RM ve Robbins, SB (1998). Sosyal bağlılık ile kaygı, benlik saygısı ve sosyal kimlik arasındaki ilişki.

- Liou, K. T., Chen, C., Emard, N., Lynch, K. A., Hou, Y. N., & Mao, J. J. (2021). Herbal Topical Analgesic for Pain Management: Perspectives from Cancer Patients. *Pain medicine* (Malden, Mass.), 22(6), 1435–1440. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab072>
- Loose, L. F., Manuel, J., Karst, M., Schmidt, L. K., & Beissner, F. (2021). Flotation Restricted Environmental Stimulation Therapy for Chronic Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 4(5), e219627. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.9627>
- McGrady A, & Moss D (2018). *Integrative Pathways: Navigating Chronic Illness with a Mind-Body-Spirit Approach*. Cham, Switzerland: Springer.
- Merskey H, Bogduk N. Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain: Classification of Chronic Pain. Description of Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Seattle, WA: IASP Press; 1994.
- Michaelson, D., & Co, T. L. C. (2006). *Voices of Chronic Pain Survey*. American Pain Foundation, 3-6.
- Miller, M., Xu, D., Lehto, R., Moser, J., Wu, H. S., & Wyatt, G. (2021). Pain and Spirituality Outcomes Among Women With Advanced Breast Cancer Participating in a Foot Reflexology Trial. *Oncology nursing forum*, 48(1), 31–43. <https://doi.org/10.1188/21.ONF.31-43>
- Paice J. A. (2019). Managing Pain in Patients and Survivors: Challenges Within the United States Opioid Crisis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN, 17(5.5), 595–598. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.5010>
- Pomeranz B. (1996). Scientific research into acupuncture for the relief of pain. *Journal of alternative and complementary medicine* (New York, N.Y.), 2(1), 53–75. <https://doi.org/10.1089/acm.1996.2.53>
- Roldan, C. J., Huh, B., Song, J., Nieto, Y., Osei, J., Chai, T., Nouri, K., Koyyalagunta, L., & Bruera, E. (2022). Methylene blue for intractable pain from oral mucositis related to cancer treatment: a randomized phase 2 clinical trial. *BMC medicine*, 20(1), 377. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02579-8>
- Ulusal Kanser Enstitüsü. (2019). *NCI Kanser Terimleri Sözlüğü* . <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms adresinden alindi>
- Van den Beuken-van Everdingen, M. H., de Rijke, J. M., Kessels, A. G., Schouten, H. C., van Kleef, M., & Patijn, J. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 18(9), 1437–1449. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm056>

- Wyatt G, Sikorskii A, Tesnjak I, Frambes D, Holmstrom A, Luo Z, ... Tamkus D (2017). A Randomized Clinical Trial of Caregiver-Delivered Reflexology for Symptom Management During Breast Cancer Treatment. *Journal of pain and symptom management*, 54(5), 670–679. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.07.037
- Zhao, ZQ (2008). Akupunktur analjezisinin altında yatan sinir mekanizması. *Nörobiyolojide ilerleme* , 85 (4), 355-375.
- Zylla, D., Steele, G., & Gupta, P. (2017). A systematic review of the impact of pain on overall survival in patients with cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 25(5), 1687–1698. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3614-y>

BÖLÜM 17

Elektronik Sigara Kullanımının Periodontal ve Sistemik Sağlık Üzerine Etkileri

Esra Nur Coşkun¹ & Aysan Lektemür Alpan²

¹ Arş. Gör. Dt., Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0000-2599-9971

² Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-5939-4783

1. Giriş

19. yüzyılın sonlarında elektronik sigaranın kullanılmaya başlanmasından bu yana, bilim insanları ve halk sağlığı yetkilileri, sigara içmeyi çok sayıda olumsuz sağlık etkisiyle ilişkilendirmiştir. Buna paralel olarak, yaklaşık bir asırdır üreticiler, bilim insanları, girişimciler ve halk sağlığı liderleri, sigara dumanındaki zararlı bileşenlerin bir kısmını ortadan kaldıracabilecek ürün değişikliklerini önermiş veya teşvik etmiştir. E-sigaralar, bu çabaların en yeni örneklerinden biridir (Health & Services, 2016).

Elektronik sigara (e-sigara) kullanımı hem yetişkinler hem de gençler arasında artış göstermektedir. E-sigaralar, içeriğinde zararlı yanma ürünlerinin bulunmaması veya azaltılmış olması nedeniyle, sıklıkla klasik sigara içimine göre daha güvenli bir alternatif olarak algılanmakta ve bu şekilde pazarlanmaktadır. Ancak e-sigaralar, klasik sigaralarla ortak bazı toksik bileşiklerin yanı sıra kendine özgü zararlı bileşenler de üretmektedir (Thomas et al., 2022).

E-sigaralar, kullanıcıların genellikle nikotin, aroma vericiler ve diğer katkı maddelerini içeren bir aerosolu solumalarına olanak tanıyan, çok çeşitli cihazları kapsayan bir ürün grubudur. Elektronik sigara, elektronik nikotin iletim sistemi (electronic nicotine delivery systems-ENDS) veya kişisel buharlaştırıcı (personal vaporizer) başlıkları altında incelenmektedir (Health & Services, 2016). Kullanımda pek çok farklı şekil ve boyutta elektronik sigara vardır. Bazı elektronik sigaralar normal sigara, puro veya pipo gibi görünecek şekilde yapılmıştır. Bazıları ise kalem, USB bellek gibi günlük eşyalara benzetilmiştir (Öztürk, Uyar, & Öztürk, 2021). E-sigaralar tasarım ve görünüm açısından büyük farklılıklar gösterse de, genellikle benzer bir çalışma prensibine sahiptirler ve benzer bileşenlerden oluşurlar (Health & Services, 2016).

1.1. E-Sigaranın Ortaya Çıkışı

1963 yılında Herbert A. Gilbert tarafından yanan tütün ve yanan kâğıda alternatif olarak nemli, aromalı, dumansız, tütün içermeyen nikotin sağlama amacı ile elektronik sigaralar geliştirilmiştir ve “tütün içermeyen sigara” olarak tanıtımı yapılmıştır. Elektronik sigaranın ilk patent başvurusu “dumansız, tütünsüz sigara” adıyla yapılmıştır. Fakat 2003 yılına kadar piyasaya hiçbir elektronik sigara cihazı sürülmemiştir. 2003 yılında elektronik sigaraların üretimi Çin’de başlamıştır. Sağlık, ilaç ve elektronik sigara alanlarında bir Hong Kong şirketi olan Dragonite International Limited’in (Ruyan Grubu) kurucu ortağı olan Çinli eczacı Hon Lik, 2003 yılında bugünkü elektronik sigaraların sigara bırakma aracı olarak patentini almış ve 2004 yılında e-sigarayı piyasaya süren ilk kişi olmuştur (Kaya, 2023). 2005-2006 yıllarında da Çin’den diğer dünya ülkelerine elektronik sigara ihracatı gerçekleşmeye başlamıştır. 2007-2008 yıllarında internet üzerinden satışının yapılmasıyla dünya ülkelerindeki kullanıcılara elektronik sigaralar ulaştırılmıştır (Alver, 2021).

1.2. E-Sigaraların İçeriği ve Etki Mekanizmaları

E-sigaraların ortak bileşenleri arasında pil, ısıtma bobini, e-sıvıyı aerosole dönüştüren atomizer, genellikle nikotin içeren bir çözeltinin tutulduğu bir hazne ve ağızlık bulunur (Eaton, Kwan, & Stratton, 2018). Cihaz, e-likit veya e-sıvı olarak adlandırılan sıvı çözeltisini bir aerosol hâline getirir ve kullanıcı tarafından bu aerosol solunur. E-likit, genellikle nikotin ve aroma maddelerini çözmek için propilen glikol ve/veya gliserin içerir (Health & Services, 2016). Propilen Glikol tiyatro gibi sahne sanatlarında ve havacılık acil durum eğitimlerinde kullanılır. Temas halinde gözler ve diğer mukozalarda tahrişe neden olabildiği bildirilmektedir. Ayrıca propilen glikol, sigara dumanına benzer bir koku oluşturur. E- sigaralar, tütün içmez ve yanma olayı gerçekleşmez; ancak kullanıcı sigara içme eylemini yakından taklit eder. E- sigara kullanma eyleminin ingilizce terminolojide karşılığı ‘vaping’ olarak adlandırılmıştır (Dayi, Kahraman, & Korkut, 2019).

FDA tarafından elektronik sigaralar analiz edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda e-sigaraların, zehirleyici maddeler ve tütünün içinde bulunan belirli bileşenlerin de dahil olduğu kanser yapıcı maddeler içerdiği bulunmuştur. Elektronik sigaralar, klasik sigaralarda bulunan ve hücrelere karşı zehirleyici ve kanser yapıcı özelliği olan aeropartiküller, formaldehit, nitrozamin, metaller (kadmiyum, kurşun, nikel, kalay, bakır), karboniller, uçucu organik bileşikler, polisiklik hidrokarbonları, asetaldehit, akrolen, toluen ve nitrosononikotin içerir. Dahası klasik sigaraların içerisinde bulunan aseton, bütanol gibi bazı kimyasallar elektronik sigaraların içerisinde de bulunur (Kaya, 2023).

E-sigara cihazları ürün özelliklerine ve işlevsel özelliklerine göre birinci, ikinci ve üçüncü nesil olarak sınıflandırılmaktadır. Birinci nesil cihazlar, sigara içme deneyimini mümkün olduğunca taklit etmek için tasarlanmış e-sigara cihazlarını ifade eder (Eaton et al., 2018). Bu cihazlar sıklıkla ‘**cigalike**’ olarak adlandırılır, ancak puro veya pipoya benzeyen ürünler de mevcuttur. Bazı cigalike’ler sigaradan biraz daha uzun veya dar olabilir. Beyaz ve ten rengi kombinasyonu ya da siyah ve parlak renkler kullanılabilir (Health & Services, 2016). Bu ürünler, sigarayı bırakmak isteyen veya sigaraya alternatif bir ürün arayan kullanıcılar arasında sigara yerine kullanılmıştır. İkinci nesil e-sigaralar, e-likit ve atomizer içeren şeffaf bir kartuş ve ince bir batarya ile karakterize edilir. İkinci nesil cihazlar, kalem şeklinde, nispeten daha büyük ve silindirik olan ve önceki kartuşlu modellere göre daha fazla miktarda e-likit tutan şeffaf hazneye atıfta bulunularak genellikle "tank sistemleri" olarak adlandırılan ürünleri içerir. Üçüncü ve dördüncü nesil cihazlar, estetik olarak klasik sigara şeklinden en fazla ayrılan, kare veya dikdörtgen biçimli cihazlar olup, özelleştirilebilir ve yeniden inşa edilebilir atomizer ve bataryalar içerir (Eaton et al., 2018).

Ayrıca, e-sigara ların piyasaya çıkışından itibaren kullanıcı lar cihaz ları modifiye etmekte veya kendi cihaz larını yapmakta, bu cihaz lar genellikle “mod” olarak adlandırılmaktadır (Health & Services, 2016). E- sigara ların tasarımları ve dizayn larındaki farklılıkların temel belirleyicileri arasında, aerosol partiküllerinin boyutu ve dağılımı, e-likit/aerosoldeki kimyasal bileşenler, nikotin düzeyleri ve bunların kullanıcı ya iletilen miktarı gibi faktörler yer almaktadır (Brown & Cheng, 2014).

1.3. E-Sigara ların Temel Çalışma Prensi bi

Elektronik sigara, elektrik enerjisiyle çalışan ve sıvıyı buharlaştıran bir mekanizmaya sahip olup, kullanım şekli açısından sigara içmeye benzerlik gösterir. Genellikle klasik sigara boyutuna eşdeğer veya biraz daha uzun bir çubuk (stick) biçimindedir ve içerisinde değiştirilebilir, sıvı dolu bir kartuş bulunur. Bu kartuş temel olarak nikotin ve propilen glikol içerir. Çubuktan hava geçtiğinde, pil tarafından desteklenen mikroişlemci sistemi aktive olur ve kartuştaki sıvı, mikron boyutunda parçacıklar hâlinde havaya püskürtülür. Böylece oluşan buhar, kullanıcı tarafından solunarak akciğerlere ulaşır ve nikotin bu yolla alınır. Kartuştaki propilen glikol, buharın sigara dumanına benzer bir kokuya sahip olmasını sağlar. Pil ile çalışan mikroişlemci ayrıca çubuğun ucundaki kırmızı-turuncu LED ışığı yakarak, yanan sigara ucunu simüle eder. Isı, yanma sırasında yaklaşık 50–60 °C civarında oluşur ve nikotinin bu ısı ile ısıtılması, sigaraya benzer bir içim deneyimi sağlamaya yöneliktir. Pil ve kartuş gerektiğinde yenilenerek kullanım devam ettirilebilir. Her bir nefeste kullanıcı ya ulaştırılan nikotin miktarı 0,1 ile 30 µg arasında değişebilir. Ürünler, nikotin miktarının yanı sıra içerdiği diğer bileşenler bakımından da farklılık gösterebilir; bu bileşenler arasında propilen glikol, tütün aroması, gliserin, organik asitler, sitrik asit, alkol, su ve çeşitli katkı maddeleri bulunur. Kartuş sıvısına ayrıca tütün, meyve, nane, çikolata, kahve, kola gibi aromalar eklenebilir veya belirli sigara markaları taklit edilebilir. ABD’de, özellikle çocukların ve gençlerin ilgisini azaltmak amacıyla, e-sigara ürünlerine mentol dışındaki aromaların eklenmesi yasaklanmıştır.(Börekçi, Bilir, Karlıkaya, & Grubu, 2015)

2. Periodontal Dokular Üzerine Etkiler

2.1 E-Sigara Dumanının Diş eti Epitelyal Hücreleri Üzerindeki Etkileri

Epitel hücreleri elektronik sigaranın ürünleri ile ilk kontakta geçen ve hem ısı hem de içerik ile ilk olarak tetiklenen hücrelerdir. Epitel hücreleri dışarıdan gelen tüm uyarı nları hissed en bir sensör görevi görür(Beklen, 2019). E-sigara buharı, nikotin içeriği olup olmadığına bakılmaksızın, oral epitel hücrelerinde DNA hasarına neden olmakta, proliferasyonun ve hücre canlılığının azalmasına yol açmaktadır (Cátala-Valentín et al., 2022).

E-sigara cihaz ları e-sıvıyı ısıtarak aerosol oluşturur; bu aerosollerde formaldehit, asetaldehit, akrolein, nitrozaminler ve metaller gibi potansiyel

zararlı bileşenler saptanmıştır. (Alver, 2021) Isı gücü arttıkça özellikle tank/mod tiplerinde formaldehit üretimi yükselir ve bazı senaryolarda miktarı sigara dumanına yaklaşabilir; gliserolün ısıtılması akrolein oluşumuyla ilişkilidir ve iritan ve oksitleyicidir (Bhatnagar et al., 2014).

Nikotinli veya nikotinsiz aerosol maruziyeti *S. aureus*'un epitele tutunmasını ve biyofilm oluşumunu artırır, epitelin bakteriyi uzaklaştırma ve temizleme kapasitesini azaltır ve konak savunmasını zayıflatır (Cátala-Valentín et al., 2022).

2.2. Kolajen Sentezi, Fibroblast Proliferasyonu ve Yara İyileşmesi Süreçleri

E-sigara aerosolünde bulunan nikotin, propilen glikol ve gliserin gibi taşıyıcı maddeler ile aroma bileşenleri, periodontal rejenerasyonda görev alan fibroblastların proliferasyon–metabolizma dengesi ve ekstraselüler matriks (ECM) sentezinde belirgin değişikliklere yol açmaktadır. *In vitro* modellerde, periodontal ligament hücrelerinin bu aerosollerle maruziyeti sonrasında proliferasyonlarının ve metabolik aktivitelerinin anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir. Özellikle klasik sigara dumanı, tüm zaman noktalarında periodontal ligament hücrelerinde belirgin inhibisyon oluştururken, ısıtılmış tütün ürünleri 48–72. saatlerde etkili olmuş, e-sigara buharında etkiler geçici kalmıştır. Bu bulgular, e-sigaranın kısa dönemde daha az sitotoksik görünmesine karşın, hücre metabolizmasında geri dönüşümsüz değişiklikler yaratabileceğini göstermektedir (Wiesmann-Imilowski et al., 2024).

Fibroblastların kolajen sentez kapasitesi, transforme edici büyüme faktörü Beta (TGF- β) ve WNT sinyal yollarının bütünlüğü ile yakından ilişkilidir. Pre-osteoblast modelinde yapılan çalışmalarda, nikotin ve propilen glikol (PG) / bitkisel gliserin (VG) (PG/VG) kombinasyonuna kısa süreli maruziyetin TGF- β süper ailesi üyelerinde (ör. *TGF β R2*, *SMAD3*) belirgin baskılanma ve bazı inhibitörlerde artışa neden olduğu; benzer şekilde WNT yolak hedeflerinde reseptör düzeyinde down-regülasyon, antagonistik genlerde ise up-regülasyon oluşturduğu bildirilmiştir. Bu transkriptomik kaymalar, fibroblastların ECM üretiminde azalma ve doku yenilenmesinde gecikme ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca, formülasyonlardaki bileşenlerin (ör. nikotin ile PG/VG oranı) sinerjik etki yaptığı ve gen ağları üzerinde birleşik bir baskı mekanizması oluşturduğu vurgulanmıştır (Dabdoub et al., 2024).

Doku bütünlüğü açısından önemli unsurlardan biri, matriks metalloproteinazların (MMP) aktivitesidir. MMP-1 enzimi özellikle tip I, II ve III kolajeni parçalayan temel proteazlardan biridir ve e-sigara sıvısına bağlı olarak salınımının arttığı gösterilmiştir. Bu enzimatik artış, fibroblastların sentezlediği kolajen liflerinin parçalanma hızını yükselterek ECM yıkımını hızlandırmaktadır. Böylece fibroblast proliferasyonundaki azalma ile doku yenilenmesi hem sentez hem degradasyon yönünden olumsuz etkilenmektedir (Beklen, 2019).

Yara iyileşmesinde, e-sigara aerosolünün neden olduğu immün-bariyer disfonksiyonu dikkat çekicidir. Epitelyal modellerde e-sigara aerosolüne maruziyet, *S. aureus* ile ko-kültürde IL-8, IL-6 ve IL-1 β salınımını baskılamış; buna karşın COX-2 ekspresyonunu artırarak immünosupresif bir mikroçevre yaratmıştır. Aynı ortamda epitelin bakteri eliminasyon kapasitesi azalmış, patojenlerin tutunma ve biyofilm oluşturma eğilimi artmıştır. Bu durum, periodontal yara bölgesinde persistan inflamasyon riskini artırarak iyileşme sürecini yavaşlatabilir (Cátala-Valentín et al., 2022).

2.3. Gingival Kan Akımı, Oksijenlenme ve Vasküler Değişiklikler

E-sigara kullanımında nikotin ve aerosol bileşenlerinin vasküler sistem üzerinde akut sempatik aktivasyon ve vazokonstriksiyon üzerinden etkiler oluşturduğu; kalp hızı/kan basıncı artışı ile arteriyel sertlik indekslerinde (AI75, PWV) artış bildiren çalışmalarla desteklenmektedir. Randomize çapraz geçişli veriler, nikotinli ve nikotinsiz e-sigaraların inhalasyonunu izleyen dönemde damar sertliğinde akut artış olduğunu göstermiştir. Vasküler düzeydeki bu etkiler tromboenflamatuvar eksende de izlenmektedir. Akut e-sigara inhalasyonu, oksidatif stres belirteçleriyle birlikte trombosit aktivitesi göstergelerinde (örn. sCD40L, çözünebilir P-selektin) artış ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı ile antioksidan belirteçlerde düşüşle rapor edilmiştir; bu patern gingival düzeyde oksijen sunumu ve endotel cevabının zayıflaması için biyolojik bir çerçeve sunar (Izquierdo-Condoy et al., 2024).

E-sigara aerosolüne maruziyetin, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidazı aktive ettiği ve endotelial nitrik oksit sentaz aktivasyonunu bozarak süperoksit üretimi, peroksinitrit oluşumu ve tetrahidrobiopterin tükenmesiyle NO kaybına yol açtığı bildirilmiştir; bu şekilde bir süreç vasküler endotel disfonksiyonunu tetiklemektedir (Lee, Yao, Boakye, & Blaha, 2024)

2.4. Oral Mikrobiyota Üzerinde Etkiler: Disbiyozis, Patojenik Flora Değişimleri, pH ve Tükürük Bileşimi Üzerindeki Etkiler

E-sigara aerosolüne maruziyetin ağız mikrobiyomu üzerindeki etkileri son yıllarda yoğun olarak araştırılmaktadır. Farklı klinik ve deneysel modeller, e-sigara kullanıcılarında oral disbiyozis eğilimini desteklemektedir. 16S rRNA dizilemesine dayanan veriler, e-sigara maruziyeti sonrası alfa ve beta çeşitliliğinde artış ve belirli anaerob taksonlarda (ör. *Prevotella*, *Veillonella*, *Bacteroides*) belirgin zenginleşme olduğunu göstermiştir. Bu tablo, dengeli kommensal ekosistemin yerini patojenik tür ağırlıklı heterojen bir mikrobiyotaya bırakabileceğini düşündürmektedir (Maan et al., 2024).

Subgingival düzeyde yapılan incelemeler, e-sigara kullanıcılarının mikrobiyotasının sigara içmeyenlerle sigara içenler arasında ara bir ekolojik konumda bulunduğunu, ancak *Fusobacterium*, *Tannerella*, *Oribacterium* ve *Bacteroidales* (G-2) türlerinin anlamlı artış gösterdiğini bildirmiştir. Buna karşın

Streptococcus, *Neisseria*, *Haemophilus* ve *Rothia* gibi sağlıklı kommensal türlerde azalma gözlenmiştir. Bu değişim, inflamasyonla ilişkili patojenik profilin güçlenmesi ve homeostatik mikrobiyal dengenin bozulmasıyla uyumludur. Söz konusu mikrobiyom yapısı, periodontal hastalık gelişimi açısından “benzersiz bir ara mikrobiyom” olarak tanımlanmıştır ve ne klasik sigara içicilerine ne de içmeyenlere tamamen benzememektedir (Thomas et al., 2022).

Tükürük mikrobiyotasına ilişkin bulgular da benzer bir yönelim göstermektedir. E-sigara kullanıcılarının tükürüklerinde *Porphyromonas* ve *Veillonella* türlerinde artış, eş zamanlı olarak IL-6 ve IL-1 β düzeylerinde yükselme bildirilmiştir. Bu bulgular, mikrobiyal disbiyozisin enflamatuvar sitokin aktivasyonu ile eş zamanlı ilerlediğini ve gingival inflamasyonun biyokimyasal zeminini oluşturduğunu göstermektedir (B. Park et al., 2023).

Tükürük pH değerleri, e-sigara kullanıcılarında sigara içenlere ve sigara içmeyenlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Cichońska, Kusiak, & Goniewicz, 2024). Tükürük sekresyonu açısından, e-sigara kullanıcılarında tükürük akış hızında (SFR) belirgin azalma saptanmıştır. Nikotinin vazokonstriktif ve nörotoksik etkileri, tükürük bezi fonksiyonunu bozarak kserostomi ve hiposalivasyona yol açabilmektedir. SFR’deki düşüş, ağız boşluğunun pH tamponlama kapasitesini zayıflatır ve bakteriyel adezyon/biyofilm oluşumunu kolaylaştırır. Ayrıca, propilen glikol ve aromatik bileşenlerin bakteriyel adezyonu artırdığı, *Streptococcus mutans* gibi kariyojenik türler lehine mikrobiyal dengenin değiştiği bildirilmiştir (Tashkandi et al., 2025).

Disbiyotik yapı sadece lokal etkilerle sınırlı kalmamaktadır. Mikrobiyal ve metabolomik analizlerde, e-sigara aerosolüne maruziyetin yağ asidi biyosentezi, glutasyon döngüsü, pirüvat ve amino asit metabolizması gibi temel hücresel yollarda düzensizlik yarattığı gösterilmiştir. Bu metabolik dengesizlik, oksidatif stres-disbiyozis etkileşimini güçlendirerek oral epitel bariyerinin dayanıklılığını zayıflatılabilir (Maan et al., 2024).

2.5. Klinik Parametrelerde Gözlenen Değişiklikler (PI, GI, PPD, CAL)

E-sigara kullanımıyla ilişkili periodontal değişiklikler, plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), sondalamada kanama (BOP), cep sondalama derinliği (PPD) ve klinik ataşman seviyesi (CAL) gibi göstergeler üzerinden değerlendirilmektedir. Klinik gözlemler, e-sigara kullanıcılarının klasik sigara içenlerden daha iyi, ancak sigara içmeyenlerden daha kötü periodontal parametrelere sahip olduğunu göstermektedir (Charde, Ali, & Hamdan, 2024).

2.6. E-Sigara Kullanıcılarında Periimplant Dokuların Durumu

Klasik tütün dumanı ile karşılaştırıldığında elektronik sigaraların peri-implantitis ve periodontitisin klinik enflamatuvar semptomlarını –BOP, PPD, peri-implant kemik kaybı ve tedaviye yanıt gibi – azaltabileceği veya değiştiremeyebileceği söylenebilir. Elektronik sigaraların nikotin içeriğinden

dolayı periodontal sağlık ile implant sağlığına zarar verebilir. Elektronik sigara iyileşme süreci ve implant tedavisi sonuçları açısından da potansiyel bir risk faktörüdür (Fathi et al., 2024).

3. Proenflamatuvar Sitokin Düzeyleri Üzerine Etkiler

3.1. E-Sigara Aerosolüne Maruziyet Sonrası Konak Yanıtı

Epitel hücresi ve elektronik sigaranın kontağa geçmesi, immün yanıt mediatörlerinin salınmasına sebep olur. Bu oldukça karmaşık bir konak yanıt sirkülasyonunu devreye sokar. Likitteki uyarıcı etki ile salınan sitokinler, MMP-1'in üretilmesinde potent etkiye sahiptir. Bu süreç, gingival dokularda ECM yıkımını hızlandırmakta ve MMP-1 aracılığıyla kolajen yıkımı meydana gelmektedir (Beklen, 2019). E-sigara buharının etkisiyle epitel hücrelerinin bakteriyel eliminasyon kapasitesinin de zayıfladığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, e-sigara aerosolüne maruziyetin konak savunma mekanizmalarını baskılayarak bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırabileceğini göstermektedir (Cátala-Valentín et al., 2022).

3.2. Periodontal Dokularda IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IL-8 Düzeylerindeki Değişiklikler

Proenflamatuvar sitokin düzeyleri, genel olarak, e-sigara kullanıcılarında sigara içmeyenlere kıyasla daha yüksektir. Klinik çalışmalar, e-sigara kullanıcılarının tükürüğünde IL-6 ve IL-1 β düzeylerinin sigara içmeyenlere kıyasla belirgin biçimde yükseldiğini ortaya koymuştur. E-sigara kullanıcılarında, sigara içmeyenlere kıyasla TNF- α ve IL-1 β gibi proenflamatuvar sitokinlerin tükürük düzeylerinde artış, antienflamatuvar sitokin IL-1RA düzeylerinde ise azalma saptamıştır (Cichońska et al., 2024).

3.3. Proinflamatuvar Yanıtın Periodontal Yıkım ve Doku Rejenerasyonu Üzerindeki Etkileri

IL-1 β , bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak doku yıkımını ve kemik rezorpsiyonunu teşvik eden kilit bir sitokindir. MMP'ler üretimini uyarır; bu enzimler kollajeni ve ekstraselüler matriksin diğer bileşenlerini parçalayarak periodontal ligamentlerin ve alveoler kemiğin yıkımına yol açar. Aynı şekilde, "IL-6, hem proenflamatuvar hem de antienflamatuvar özelliklere sahip çok işlevli bir sitokindir. Kronik olarak yükselmiş IL-6 düzeyleri, enflamatuvar hücrelerin yaşamını sürdürmesini destekleyip apoptozlarını engelleyerek devamlı inflamasyona katkıda bulunur (Alnufaıy et al., 2025). Bu mekanizmalar, e-sigara aerosolüne maruziyetin uzamış inflamasyon, kollajen yıkımı ve osteoklast aktivasyonu yoluyla periodontal doku rejenerasyonunu olumsuz etkilediğini göstermektedir. Sonuç olarak, e-sigara kullanımı, IL-1 β ve TNF- α artışı aracılığıyla konak cevabını proenflamatuvar yöne kaydırarak periodontal yıkımı hızlandıran bir etkiye sahiptir. Proenflamatuvar sitokin düzeyleri ise genel olarak,

e-sigara kullanıcılarında sigara içmeyenlere kıyasla daha yüksektir (Cichońska et al., 2024).

4. E-Sigaranın Sistemik Etkileri

4.1. Kardiyovasküler Sistemde Endotel Disfonksiyonu ve Enflamatuvar Belirteçler

Elektronik sigara aerosollerine maruziyet, damar iç yüzeyini kaplayan endotel tabakasının işlevini bozarak kardiyovasküler (KV) risk profilini olumsuz etkileyebilir. Akım aracılı dilatasyon (FMD) ile değerlendirilen endotel bağımlı vazodilatasyonun azalması hem akut hem de kronik kullanım bağlamında rapor edilmiştir (Lee et al., 2024). Bu azalma; nikotine bağlı sempatik aktivasyon, partikül ve karbonil bileşiklerine bağlı oksidatif stres, endotelial NO biyoyararlanımında düşüş ve trombosit/koagülasyon kaskatında aktivasyon üzerinden açıklanmaktadır (Bernhard & Messner, 2024). Eşzamanlı olarak sistemik inflamasyon belirteçlerinde (örn. interlökin-6 [IL-6], CRP ve adezyon molekülleri) yükselme, arteriyel sertlikte artış ve hemodinamik yanıtların (kalp hızı, kan basıncı, nabız basıncı) geçici ya da kalıcı dalgalanmaları bu tabloyu tamamlar (Kundu et al., 2025). Klinik açıdan, KV risk değerlendirmesinde e-sigara öyküsünün ayrıntılı biçimde sorgulanması ve FMD/arteriyel sertlik gibi non-invaziv indekslerin izlemde kullanılması önerilir (Rose et al., 2023).

4.2. Solunum Sistemi ve Akciğer İnflamasyonu

4.2.1. Sitokin Profili Üzerinden Değerlendirme

E-sigara aerosollerine maruziyet, hava yolu epitelinde ve bağışıklık hücrelerinde IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α başta olmak üzere proenflamatuvar sitokin salınımını artırır (J.-A. Park, Crotty Alexander, & Christiani, 2022). Maruziyet sonrası IL-6 ve IL-8 düzeylerinde artış, immün hücrelerin parankim ve hava yollarına göçüyle birlikte görülür (Masso-Silva, Byun, & Alexander, 2021). Bu süreç, duyarlı fenotiplerde tip-2 enflamatuvar yanıtların (IL-4, IL-5, IL-13) artışıyla pekişerek hava yolu inflamasyonunu şiddetlendirebilir (Yang, Che, Zhang, Zhang, & Chen, 2025). Hücresel çalışmalar, e-sigara aerosollerine maruz kalan hücrelerde IL-6, IL-8, TNF- α ve MCP-1 üretiminin anlamlı biçimde arttığını göstermektedir (Han, Sillé, Mihalic, & Rule, 2023).

4.2.2. Solunum Fizyolojisi ve Konak Savunması

E-sigara maruziyeti, mukosilyer temizliği (MCC) yavaşlatarak patojen ve partikül klirensini zayıflatır; bu durum enfeksiyon duyarlılığını artırabilir (Koder & Topçakar, 2025). Akut vaping seansları sonrası, sağlıklı genç erişkinlerde dahi akciğer fonksiyon ölçümlerinde kısa süreli değişiklikler gözlenebilir (Burrowes et al., 2024). Bronşiyal hiperaktivite daha düşük metakolin dozlarında tetiklenebilir; bu bulgu hava yolu duyarlılığının arttığını düşündürür (Somp et al., 2025). Kronik maruziyette, küçük hava yolu işlev bozukluğu (SAD)

oscilometri gibi duyarlı yöntemlerle saptanabilir ve spirometri normal iken dahi mevcut olabilir (Abdo et al., 2025).

Klinik ve epidemiyolojik veriler, vaping yapanlarda öksürük, balgam ve nefes darlığı gibi kronik bronşit benzeri semptomların daha sık bildirildiğini göstermektedir (Sompa et al., 2025). Deneysel/klinik sentezler, nikotin ve aerosol bileşenlerinin hava yolu irritasyonunu ve bronkokonstriksiyonu artırabileceğini ortaya koymaktadır (Allbright et al., 2024).

4.3. Metabolik ve İmmünolojik Etkiler: Oksidatif Stres – İnflamasyon Etkileşimi

4.3.1. Oksidatif Stresin Biyolojik Temeli

E-sigara kullanımının metabolik ve immünolojik etkileri, oksidatif stresin tetiklenmesiyle yakından ilişkilidir. Aerosol bileşenlerinde yer alan nikotin, propilen glikol ve gliserol; serbest radikal üretimini artırarak hücrel redoks dengesini bozar (Hassan et al., 2024). Bu süreç, mitokondriyal disfonksiyon ve lipid peroksidasyonu ile sonuçlanarak DNA ve protein hasarına yol açar (Sompa et al., 2025). Oluşan oksidatif stres, enflamatuvar sinyal yollarını (örneğin NF- κ B ve MAPK) aktive eder ve proenflamatuvar gen ekspresyonunu artırır (Allbright et al., 2024). İnsan ve hayvan çalışmalarında vapingin 8-izoprostan ve malondialdehit (MDA) düzeylerinde anlamlı artışa neden olduğu gösterilmiştir (Hassan et al., 2024).

4.3.2. Enflamasyon ve Konak Yanıtı

E-sigara aerosollerine maruz kalan hücrelerde, proenflamatuvar sitokinlerin salınımı artarken antienflamatuvar yanıt (IL-10 gibi) baskılanır (J.-A. Park et al., 2022). Bu sitokin dengesizliği, vasküler endotel ve bağ dokularında hücreler arası iletişimi bozarak enflamatuvar yıkımı hızlandırır. Uzun dönemli maruziyet, sistemik inflamasyonun düşük düzeyde fakat kalıcı bir biçimde sürmesine neden olabilir (Lee et al., 2024). Klinik düzeyde bu durum, subklinik ateroskleroz, insülin direnci ve kronik doku inflamasyonu gibi sonuçlara katkıda bulunur (Kundu et al., 2025).

4.3.3. Kardiyometabolik Etkileşim ve Sistemik Sonuçlar

Oksidatif stres ve inflamasyonun eşzamanlı aktivasyonu, e-sigara kullanıcılarında endotel disfonksiyonu ve mikrovasküler bozulma riskini artırır (Bernhard & Messner, 2024). Bu biyolojik eksen, damar sertliği, pıhtılaşma aktivasyonu ve metabolik sendrom gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (Burrowes et al., 2024). Hayvan modelleri, vapingin karaciğer ve pankreas dokularında oksidatif enzim aktivitesini artırdığını ve glikoz homeostazını bozduğunu göstermektedir (Sompa et al., 2025). Sonuç olarak, e-sigara kullanımı yalnızca lokal enflamasyonla sınırlı kalmayıp, sistemik düzeyde oksidatif-enflamatuvar dengesizliğe yol açarak kardiyometabolik riskleri güçlendirmektedir (Hassan et al., 2024).

4.4. Gebelik ve Fetal Gelişim Üzerindeki Proenflamatuvar Risk Faktörleri

Gebelikte e-sigara kullanımı, plasental dolaşım ve fetal gelişim üzerinde olumsuz etkiler yaratabilecek önemli bir proenflamatuvar risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Vallée, Eid, Feki, & Ayoubi, 2025). E-sigara aerosollerindeki nikotin, gliserol ve aroma bileşenleri plasental bariyeri geçerek oksidatif stres ve enflamatuvar yanıtların aktivasyonuna neden olur; bu durum, fetoplasental kan akımında azalma ve trofoblast hücrelerinde yapısal bozulma ile ilişkilendirilmiştir (Deprato et al., 2024). Meta-analiz bulgularına göre, prenatal dönemde vaping yapan kadınlarda preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre küçük bebek riskleri anlamlı şekilde artmaktadır (Vallée et al., 2025). Bu risk artışı, maternal enflamatuvar yükün yükselmesi, oksijen taşıma kapasitesinde azalma ve plasental vasküler adaptasyonun bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir. Bu bulgular, gebelik izlemlerinde e-sigara kullanım öyküsünün rutin olarak sorgulanması, prenatal dönemde bırakma danışmanlığının güçlendirilmesi ve fetoplasental sağlığı korumaya yönelik önleyici stratejilerin klinik protokollere entegre edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Vallée et al., 2025).

5. Klinik Yönetim ve Halk Sağlığı Perspektifi

Elektronik sigaralar, tütün kontrolü çerçevesinde yeni bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmekte; bu ürünlerin yaygınlaşması klinik yönetim, önleme stratejileri ve halk sağlığı politikalarının yeniden tanımlanmasını gerektirmektedir (Dabdoub et al., 2024).

5.1. Klinik Yaklaşım ve Yönetim

Elektronik sigaraların kısa vadeli kullanımı bazı bireylerde klasik sigaraya göre daha az toksik etkiler gösterebilir; ancak uzun vadede kardiyovasküler, pulmoner ve oral sistemlerde geri dönüşsüz hasarlar oluşturabileceği göz ardı edilmemelidir (Izquierdo-Condoy et al., 2024). Klinik yönetim sürecinde, e-sigara kullanıcılarının sigara bırakma danışmanlığına yönlendirilmesi, bağımlılık düzeyinin belirlenmesi ve nikotin replasman tedavileriyle desteklenmesi önerilmektedir (Alver, 2021).

Diş hekimleri ve birinci basamak sağlık çalışanları, özellikle genç kullanıcıları hedefleyen aroma ve tasarım çeşitliliğinin cazibesine karşı bilgilendirme yapmalı, nikotin içeriği yüksek ürünlerde gelişen bağımlılığa erken müdahale etmelidir (Holliday, Chaffee, Jakobovics, Kist, & Preshaw, 2021). Bu kapsamda, klinik izlemede e-sigara kullanım öyküsünün rutin sorgulanması, periodontal değerlendirme ile sistemik risklerin (ör. hipertansiyon, diyabet, gebelik) kayda geçirilmesi gereklidir (Beklen, 2019).

5.2. Halk Sağlığı Perspektifi ve İzleme Sistemleri

Türkiye’de, e-sigaralar ve yeni nesil tütün ürünleriyle ilgili halk sağlığı politikaları giderek belirginleşmektedir; örneğin, Türkiye Sağlık Politikaları Enstitüsü (TÜSPE) tarafından “Elektronik Sigara ve Yeni Nesil Tütün Ürünleri Politika Değerlendirme Raporu” yayımlanmıştır (MARAL et al.). Halk sağlığı izleme açısından, Türkiye’de gençler arasında e-sigara kullanımına dair sınırlı olsa da mevcut veriler bulunmaktadır; örneğin bir kesitsel çalışmada, Türkiye’de

lise öğrencilerinin yaklaşık yarısı “elektronik sigaranın zararlı olduğunu bildiğini” belirtmiştir (Kurtuluş & Can, 2022).

E-sigara kullanımının toplum düzeyinde izlenmesi, halk sağlığı politikalarının etkinliği açısından kritik önemdedir. Amerika’da yürütülen araştırmalar (ör. *National Youth Tobacco Survey*, *National Health Interview Survey*), farklı yaş gruplarında kullanım oranlarını ortaya koymuş; bu veriler ışığında özellikle genç nüfusta hızla artan bağımlılık eğilimi saptanmıştır (Bhatnagar et al., 2014). Amerikan Kalp Derneği (AHA), e-sigara kullanımındaki artışı “tütün kontrol politikalarını zayıflatma potansiyeline sahip bir halk sağlığı tehdidi” olarak değerlendirmektedir (Bhatnagar et al., 2014).

E-sigara zarar azaltımı potansiyeli sınırlı olsa da, toplumda nikotin bağımlılığının sürdürülmesi ve davranışsal normalleşme riskinin yüksek olduğu vurgulanmaktadır (Bhatnagar et al., 2014). AHA, farmakovijilans sistemlerinin kurulması, cihaz bileşenlerinin ve satış stratejilerinin denetlenmesi ve pazarlama politikalarının halk sağlığı standartlarına uygun hale getirilmesi gerektiğini belirtmiştir (Bhatnagar et al., 2014). Benzer şekilde, Türkiye’de de nikotinli ürünlerin çevrimiçi satışına sınırlama, ambalaj uyarıları, genç erişiminin önlenmesi ve reklam yasağı gibi önlemler, ulusal halk sağlığı stratejilerinin temel bileşenleri arasında yer almalıdır (Alver, 2021).

5.3. Risk Değerlendirilmesi ve Halk Eğitimi

E-sigara ürünlerinin “zararsız” veya “sigarayı bırakma aracı” olarak algılanması, halk sağlığı mesajlarının etkisini zayıflatmaktadır (Ghuman et al., 2024). Bu nedenle, risk değerlendirilmesi stratejilerinde bilimsel kanıta dayalı net mesajlar kullanılmalı ve “zarar azaltma” yaklaşımı, yalnızca sigarayı bırakmak isteyen yetişkinlerle sınırlı tutulmalıdır (Alver, 2021). Toplumda farkındalık yaratmak amacıyla sağlık profesyonelleri, e-sigaranın nikotin bağımlılığını devam ettirdiğini, aroma bileşenlerinin inhalasyonla toksisite riski taşıdığını ve gençlerde başlangıç yaşını düşürdüğünü açık biçimde vurgulamalıdır (Dabdoub et al., 2024).

6. Sonuç

Elektronik sigara aerosolüne maruziyet, hem periodontal hem de sistemik düzeyde proenflamatuvar yanıtı güçlendiren çok faktörlü bir biyolojik etki mekanizmasına sahiptir (Figueredo, Abdelhay, Figueredo, Catunda, & Gibson, 2021).

Periodontal dokularda yapılan in vitro ve in vivo araştırmalar, e-sigara bileşenlerinin IL-1 β , IL-6, TNF- α ve MMP-9 gibi sitokinleri artırarak bağ dokusu yıkımını hızlandırdığını göstermektedir (Alnufaiy et al., 2025). Bu süreçte nikotin, propilen glikol ve aldehitlerin neden olduğu oksidatif stres, epitel bariyerinin geçirgenliğini artırmakta ve fibroblast rejeneratif kapasitesini azaltmaktadır, bu da kronik inflamasyonun sürmesine yol açmaktadır (Beklen, 2019). Sonuç olarak e-sigara, kısa vadede klasik sigaraya kıyasla daha az toksik görünse de, uzun vadede gingival kan akımını bozmakta, oral mikrobiyota dengesini değiştirmekte ve periodontal yıkım sürecini hızlandırmaktadır (Charde et al., 2024).

Sistemik açıdan ise, endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik artışı, miyeloperoksidaz aktivasyonu ve oksidatif stres belirteçlerinde yükselme gibi değişiklikler gözlenmiş; bu durum e-sigaranın kardiyovasküler ve metabolik sistemler üzerinde de belirgin bir yük oluşturduğunu göstermiştir (Alver, 2021).

Klinik açıdan, diş hekimleri ve diğer sağlık profesyonellerinin e-sigara kullanım öyküsünü rutin anamnezde sorgulaması, periodontal değerlendirmeyi bu faktörle ilişkilendirmesi ve biyobelirteç temelli izlem stratejileri geliştirmesi önerilmektedir (Shabil et al., 2024). E-sigara kullanıcılarında saptanan yüksek IL-1 β ve TNF- α düzeyleri, klinik pratikte erken tanı ve düzenli takip protokollerinin önemini vurgulamaktadır (Alnufaiy et al., 2025). Bu kapsamda, antioksidan takviyeler, konak yanıtı modülatör tedaviler ve davranışsal destek programları bütüncül tedavi yaklaşımına entegre edilmelidir (Charde et al., 2024). Ayrıca, nikotin bağımlısı olan klasik ve e-sigarayı birlikte kullanmakta olan olgularda, periodontal tedavi başarısının azaldığı bildirilmiş olup, sigara bırakma danışmanlığıyla multidisipliner iş birliği önerilmektedir (Bhatnagar et al., 2014).

Politika düzeyinde ise, genç erişimini sınırlandıran düzenlemeler, aroma içeriklerinin yasaklanması, nikotin oranı bildirimi zorunluluğu ve reklam kısıtlamaları halk sağlığı öncelikleri arasında yer almalıdır (Bhatnagar et al., 2014).

Genel olarak, elektronik sigara kullanımı zarar azaltma stratejisi olarak sunulsa da, eldeki bilimsel kanıtlar bunun nikotin bağımlılığını sürdürdüğünü, enflamatuvar ve oksidatif stres yükünü artırdığını ve periodontal doku homeostazını bozduğunu göstermektedir (Bhatnagar et al., 2014). Bu nedenle, e-sigara kullanımıyla mücadelede yalnızca bireysel tedavi değil; politik, eğitimsel ve halk sağlığı odaklı bütüncül yaklaşımlar gereklidir (Fathi et al., 2024).

Kaynakça

- Abdo, M., Watz, H., Trinkmann, F., Bohnet, S., Guess, M. A. M., Roeben, J., . . . Stiebeler, S. (2025). Oscillometry-defined small airway dysfunction in tobacco-exposed adults with impaired or preserved airflow. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 211(9), 1652-1661.
- Allbright, K., Villandre, J., Alexander, L. E. C., Zhang, M., Benam, K. H., Evankovich, J., . . . Chandra, D. (2024). The paradox of the safer cigarette: understanding the pulmonary effects of electronic cigarettes. *European Respiratory Journal*, 63(6).
- Alnufaiy, B., Alzahrani, H. G., Lambarte, R. A., Alghamdi, M. A., Alali, A. S., Alanazi, W. F., . . . Almukhalafi, A. F. (2025). The impact of electronic cigarette smoking on periodontal status and proinflammatory cytokine levels: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*, 25(1), 775.
- Alver, İ. (2021). Elektronik sigara (e-sigara) likit ve aerosollerinin halk sağlığı üzerine etkileri [The effects of liquids and aerosols of electronic cigarette (e-cigarette) on public health]. *Journal of Tepecik Education and Research Hospital*, 31(1), 9-15.
- Beklen, A. (2019). Elektronik Sigaranın Periodontal Hastalıklardaki Rolü. *ADDICTA: The Turkish Journal on Addictions*, 6.
- Bernhard, D., & Messner, B. (2024). Vaping Versus Smoking: Are Electronic-Cigarettes the Savior? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 44(5), 1012-1015.
- Bhatnagar, A., Whitsel, L. P., Ribisl, K. M., Bullen, C., Chaloupka, F., Piano, M. R., . . . Benowitz, N. (2014). Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 130(16), 1418-1436.
- Börekçi, Ş., Bilir, N., Karlıkaya, C., & Grubu, T. T. Ç. (2015). Yeni Bir Mücadele Alanı: Elektronik Sigara. *Eurasian Journal of Pulmonology*.
- Brown, C. J., & Cheng, J. M. (2014). Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tobacco control*, 23(suppl 2), ii4-ii10.
- Burrowes, K., Seal, M., Noorababae, L., Pontré, B., Dubowitz, D., Sá, R., & Prisk, G. (2024). Vaping causes an acute BMI-dependent change in pulmonary blood flow. *Physiological Reports*, 12(20), e70094.
- Cátala-Valentín, A. R., Almeda, J., Bernard, J. N., Cole, A. M., Cole, A. L., Moore, S. D., & Andl, C. D. (2022). E-cigarette aerosols promote oral *S. aureus* colonization by delaying an immune response and bacterial clearing. *Cells*, 11(5), 773.
- Charde, P., Ali, K., & Hamdan, N. (2024). Effects of e-cigarette smoking on periodontal health: A scoping review. *PLOS Global Public Health*, 4(3), e0002311.

- Cichońska, D., Kusiak, A., & Goniewicz, M. L. (2024). The Impact of E-Cigarettes on Oral Health—A Narrative Review. *Dentistry Journal*, 12(12), 404.
- Dabdoub, S. M., Greenlee, A., Abboud, G., Brengartner, L., Zuiker, E., Gorr, M. W., . . . Cray, J. (2024). Acute exposure to electronic cigarette components alters mRNA expression of pre-osteoblasts. *The FASEB journal*, 38(17), e70017.
- Dayi, A., Kahraman, S., & Korkut, S. E. (2019). Elektronik sigara kullanıcılarının elektronik sigaraya yönelik tutumları ve günlük kullanım alışkanlıkları. *Bağımlılık Dergisi*, 20(1), 32-39.
- Deprato, A., Garud, A., Azzolina, D., Murgia, N., Davenport, M. H., Kaul, P., . . . Moitra, S. (2024). Associations between vaping during pregnancy and perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hazardous Materials*, 137028.
- Eaton, D. L., Kwan, L. Y., & Stratton, K. (2018). Public health consequences of e-cigarettes.
- Fathi, A., Salehi, S., Sadeghi, S., Atash, R., Monirifard, R., & Farahmand, S. (2024). Electronic cigarettes and peri-implantitis: an umbrella review. *Journal of Oral Implantology*, 50(6), 653-658.
- Figueredo, C., Abdelhay, N., Figueredo, C., Catunda, R., & Gibson, M. (2021). The impact of vaping on periodontitis: A systematic review. *Clinical and Experimental Dental Research*, 7 (3), 376–384. In.
- Ghuman, A., Choudhary, P., Kasana, J., Kumar, S., Sawhney, H., Bhat, R., & Kashwani, R. (2024). A systematic literature review on the composition, health impacts, and regulatory dynamics of vaping. *Cureus*, 16(8).
- Han, S. G., Sillé, F. C., Mihalic, J. N., & Rule, A. M. (2023). The relationship between the use of electronic nicotine delivery systems (ENDS) and effects on pulmonary immune responses—a literature review. *Environmental research*, 221, 115234.
- Hassan, M., Vinagolu-Baur, J., Li, V., Frasier, K., Herrick, G., Scotto, T., & Rankin, E. (2024). E-cigarettes and arterial health: A review of the link between vaping and atherosclerosis progression. *World Journal of Cardiology*, 16(12), 707.
- Health, U. D. o., & Services, H. (2016). E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults-A Report of the Surgeon General.
- Holliday, R., Chaffee, B., Jakubovics, N., Kist, R., & Preshaw, P. (2021). Electronic cigarettes and oral health. *Journal of dental research*, 100(9), 906-913.
- Izquierdo-Condoy, J. S., Naranjo-Lara, P., Morales-Lapo, E., Hidalgo, M. R., Tello-De-la-Torre, A., Vásquez-González, E., . . . Becerra, D. A. (2024). Direct health implications of e-cigarette use: a systematic scoping review with evidence assessment. *Frontiers in Public Health*, 12, 1427752.

- Kaya, İ. N. (2023). Kişilerin elektronik sigara ve geleneksel sigara kullanma durumlarına göre kaygı, depresyon ve psikolojik sağlık düzeylerinin karşılaştırılması.
- Koder, A., & Topçakar, Y. (2025). The Hidden Effects of Vaping: A Study on Nasal Mucociliary Clearance. *Ear, Nose & Throat Journal*, 01455613251362043.
- Kundu, A., Feore, A., Sanchez, S., Abu-Zarour, N., Sutton, M., Sachdeva, K., . . . Chaiton, M. (2025). Cardiovascular health effects of vaping e-cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 111(13), 599-608.
- Kurtuluş, Ş., & Can, R. (2022). Use of e-cigarettes and tobacco products among youth in Turkey. *The Eurasian Journal of Medicine*, 54(2), 127.
- Lee, J., Yao, Z., Boakye, E., & Blaha, M. J. (2024). The impact of chronic electronic cigarette use on endothelial dysfunction measured by flow-mediated vasodilation: A systematic review and meta-analysis. *Tobacco induced diseases*, 22, 10.18332/tid/186932.
- Maan, M., Pillai, J., Mohamed, D. A., Jaleddine, N., Abuzayeda, M., Khamis, A. H., . . . Moharamzadeh, K. (2024). The effects of electronic cigarettes on oral microbiome and metabolome in 3D tissue-engineered models. *International Dental Journal*.
- MARAL, I., ÇAKIR, M., OGUZ, Y., BOYDAK, Z. B., AYŞİT, U. D. E., & İKİŞİK, H. ELEKTRONİK SİGARA VE YENİ NESİL TÜTÜN ÜRÜNLERİ POLİTİKA DEĞERLENDİRME.
- Masso-Silva, J. A., Byun, M. K., & Alexander, L. E. C. (2021). Acute and chronic effects of vaping electronic devices on lung physiology and inflammation. *Current opinion in physiology*, 22, 100447.
- Öztürk, E. N. Y., Uyar, M., & Öztürk, M. (2021). Elektronik Sigara ve Sağlık Etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 30(2), 94-100.
- Park, B., Koh, H., Patatanian, M., Reyes-Caballero, H., Zhao, N., Meinert, J., . . . Biswal, S. (2023). The mediating roles of the oral microbiome in saliva and subgingival sites between e-cigarette smoking and gingival inflammation. *BMC microbiology*, 23(1), 35.
- Park, J.-A., Crotty Alexander, L. E., & Christiani, D. C. (2022). Vaping and lung inflammation and injury. *Annual review of physiology*, 84(1), 611-629.
- Rose, J. J., Krishnan-Sarin, S., Exil, V. J., Hamburg, N. M., Fetterman, J. L., Ichinose, F., . . . Williamson, E. (2023). Cardiopulmonary impact of electronic cigarettes and vaping products: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 148(8), 703-728.
- Shabil, M., Khatib, M. N., Ballal, S., Bansal, P., Tomar, B. S., Ashraf, A., . . . Gaidhane, A. M. (2024). The impact of electronic cigarette use on

- periodontitis and periodontal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 24(1), 1197.
- Sompa, S. I., Ji, J., Rahman, M., Sjögren, B., Upadhyay, S., Ganguly, K., . . . Palmberg, L. (2025). Local and systemic effects in e-cigarette users compared to cigarette smokers, dual users, and non-smokers. *Respiratory Research*, 26(1), 207.
- Tashkandi, M., Nourah, D., Alhazmi, H., Alsaleh, O., Almaghraby, M., Alzahrani, A., . . . Alasmari, R. (2025). Comparative Assessment of Oral Health Findings Among E-Cigarette Users, Conventional Smokers, and Non-Smokers in Makkah City: A Cross-sectional Study. *The Open Dentistry Journal*, 19(1).
- Thomas, S. C., Xu, F., Pushalkar, S., Lin, Z., Thakor, N., Vardhan, M., . . . Akapo, A. (2022). Electronic cigarette use promotes a unique periodontal microbiome. *MBio*, 13(1), e00075-00022.
- Vallée, A., Eid, M., Feki, A., & Ayoubi, J.-M. (2025). Maternal vaping and pregnancy adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Women and Birth*, 38(5), 101951.
- Wiesmann-Imilowski, N., Becker, P., Gielisch, M. W., Ziebolz, D., Vermehren, F., Bitschnau, M., . . . Kämmerer, P. W. (2024). Cytotoxic impact of nicotine products on periodontal ligament cells. *Clinical Oral Investigations*, 28(7), 399.
- Yang, X., Che, W., Zhang, L., Zhang, H., & Chen, X. (2025). Chronic airway inflammatory diseases and e-cigarette use: a review of health risks and mechanisms. *European Journal of Medical Research*, 30(1), 223.

BÖLÜM 18

Dijital Çağda Tam Protez Üretimi: Frezeleme ve 3B Baskı Sistemlerinin Güncel Klinik Bulgular Işığında Değerlendirilmesi

Helin Su Akyol-Kurtça¹ & Bilge Gökçen-Röhlig²

¹ Doktora Öğrencisi Dt., İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi AD, İstanbul, Türkiye, ORCID: 0009-0003-1552-5555

² Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi AD, İstanbul, Türkiye, ORCID: 0000-0003-3143-9668

GİRİŞ

Tam dişsizlik, özellikle yaşlı nüfus arasında yaygın bir ağız sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır; hastaların konuşma, çiğneme ve yutma gibi temel fonksiyonlarının yanı sıra estetik görünümünü ve buna bağlı olarak özgüvenini de olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durum, bireylerin yaşam kalitesini düşürerek oral rehabilitasyona duyulan ihtiyacı artırmaktadır (Carlsson & Omar, 2010; Tyrovolas et al., 2016). Tarihsel olarak tam dişsizliğin tedavi seçeneği geleneksel tam protezler olmuştur ve altın standart olarak anılmaktadır, bunun sebebi; geleneksel protezlerin erişilebilirliği, invaziv bir tedavi olmaması ve görece düşük maliyetidir (Helal, Abdelrahim, & Zeidan, 2023; Kim et al., 2024). Son yıllarda diş hekimliğindeki gelişmelerle birlikte implant sistemlerinden faydalanılarak tam dişsiz hastalara da sabit bir protez imkânı sunulabilmektedir; ancak bu seçeneğin uygulanabilirliği tedavi maaliyetinin geleneksel tam protezlere göre yüksek olması, yeterli kemik kalitesi gereksinimi, hastanın genel sağlık durumu ve mevcut sistemik hastalıklar gibi faktörlerle sınırlanabilmektedir (Linn, Khaohoen, Thu, & Rungsiyakull, 2024)

Geleneksel tam protez üretim yöntemlerinin çeşitli avantajları bulunmakla birlikte; ilk ölçüden protezin teslimine kadar birçok klinik ve laboratuvar aşaması içermesi tedavi süresini uzatmakta ve hekim ile teknisyene bağlı hataların oluşmasına sebep olabilmektedir. Ayrıca polimerizasyon büzülmesi dolayısıyla ortaya çıkabilecek boyutsal stabilitenin bozulması ve retansiyonun azalması gibi çeşitli dezavantajları da bulunmaktadır. Polimetilmetakrilat (PMMA), 1930'lu yıllardan beri ideal kaide malzemesi olarak kabul edilmiş olup günümüzde de hala kullanımı devam etmektedir (Peyton, 1975). PMMA rezininin popülaritesi; kolay işlenebilir olması, renk stabilitesi, optik özellikleri, biyouyumluluğu, hafifliği ve maliyetinin düşüklüğü ile ilişkilendirilebilir; ancak bu avantajlarına rağmen, düşük darbe direncine sahip olması, poröz yapısı ve polimerizasyon büzülmesine bağlı olarak boyutsal stabilitede bozulmalara yol açması, bu materyalin bilinen dezavantajları arasındadır (Abdelnabi & Swelem, 2024; Srinivasan et al., 2022). Boyutsal stabilitenin bozulması, tam protezin dokulara olan uyumunun azalmasına; dolayısıyla retansiyonun ve uzun dönem hasta konforunun da olumsuz yönde etkilenmesine neden olur (Janeva et al., 2018; Mubarak et al., 2022).

Dijital sistemler geleneksel yöntemlerin dezavantajlarını elimine edebilmek amacıyla tam protez üretiminde kullanılmaya başlanmıştır. 1994 yılında Maeda ve ark. (Maeda, Minoura, Tsutsumi, Okada, & Nokubi, 1994) tam protez üretiminde CAD/CAM sistemleri tanıtmıştır. Bu sistemlerin kullanımıyla, seans sayısı ve laboratuvar aşamaları azalmış, elde edilen verilerin dijital olarak saklanabilmesi sayesinde üretim esnasında herhangi bir sorun ortaya çıktığında hastayı tekrar çağırma gereke kalmadan yeni bir protez üretimi gerçekleştirilebilmiştir. CAD/CAM sistemleri üç temel aşamadan oluşur:

verilerin elde edilmesi, bilgisayar destekli tasarım (CAD) ve bilgisayar destekli üretim (CAM). Üretim aşaması ise iki farklı yöntemle gerçekleştirilebilir: eksiltmeli (frezeleme) ve eklemeli üretim tekniği (3B baskı) (Charoenphol & Peampring, 2023; Kalberer, Mehl, Schimmel, Müller, & Srinivasan, 2019).

Dişsiz kret morfolojisi, kapanış ilişkisi ve yumuşak doku verileri; ağız içi tarayıcılarla doğrudan ya da geleneksel ölçülerin/bu ölçülerden elde edilen modellerin laboratuvar tipi ağız dışı tarayıcılarla taranması sonucu dolaylı olarak elde edilebilmektedir (Chebib, Imamura, Osta, Srinivasan, Müller, & Maniewicz, 2024; Masri et al., 2020; Osnes et al., 2023). Elde edilen veriler, ilgili CAD yazılımına aktarılır; burada protezin kaide tasarımı, diş dizimi, oklüzyon ilişkileri ve sınır şekillendirmesi dijital olarak optimize edilir. Tasarımın tamamlanmasının ardından dosya CAM aşamasına aktarılır ve protez, frezeleme ya da 3B baskı gibi uygun CAD/CAM sistemleriyle yüksek hassasiyetle üretilir.

DİJİTAL ÜRETİM YÖNTEMLERİ

Eksiltmeli Üretim (Frezeleme)

Önceden polimerize edilmiş PMMA bloklar kullanılır; bu blokların CNC (computer numerical control) kontrollü frezeleme makineleri ile kazınması sonucu tam protezin üretimi gerçekleştirilir. Son gelişmelerle birlikte, iki veya üç eksenli olanların yanında 5 eksenli frezeleme makineleri geliştirilmiş ve bu sayede kompleks yapıya sahip tam protezlerin daha hassas üretimi sağlanmıştır (Park, 2025). Frezeleme, 3B baskı yöntemine kıyasla kompleks geometrilerin elde edilmesinde belirli sınırlamalara sahiptir, bu nedenle tasarım sürecinde frez açıları ve çapları dikkate alınmalıdır. Çeşitli frez uçlarının kullanılması, protezin kenar ve iç yüzeylerinin daha doğru şekillendirilmesini sağlamış; otomatik blok değişimi ve çoklu materyal içeren diskler ise üretim sürecine ek kolaylıklar getirmiştir.

Bu üretim tekniğinde kullanılan önceden polimerize edilmiş PMMA bloklar, geleneksel yöntemlerde görülen polimerizasyon büzülmesini ortadan kaldırarak protez kaidelerinde ortaya çıkabilecek doku uyumu bozuklukları ve retansiyon kaybını azaltmakta; böylece protez kaidesinin doku yüzeyine daha homojen oturmasını sağlayarak hem uyumu hem de retansiyonu artırmaktadır. Doku uyumunun artması; travmatik ülser oluşumunun azalması, çiğneme etkinliğinin ve protezin fonksiyonel stabilitesinin iyileşmesi gibi klinik avantajlar sağlar. Bu kazanımlar, hastanın kullanım konforunu, proteze adaptasyon sürecini ve uzun dönem memnuniyetini olumlu yönde etkileyen önemli faktörlerdendir (AlHelal, Alrumaih, Kattadiyil, Baba, & Goodacre, 2016; Kattadiyil, Jekki, Goodacre, & Baba, 2015; Maniewicz, Imamura, Osta, Srinivasan, Müller, & Chebib, 2022).

Önceden polimerize edilmiş PMMA disklerin üstün özelliklerinin kimyasal açıklaması, polimerizasyon sırasında kullanılan yüksek sıcaklık ve basınçtır. Bu koşullar, daha uzun polimer zincirlerinin oluşumunu destekler ve artık monomer

miktarını azaltır. Bunun sonucunda, CAD/CAM protezlerde büzülme önlenir ve fiziksel özellikler iyileşir. CAD/CAM ile üretilen tam protezlerin retansiyon ve dayanıklılığının, geleneksel protezlere kıyasla daha iyi bulunduğu çalışmalar mevcuttur ve protez porozitesi gibi üretim hataları da en aza indirilmiştir (Alhallak, Hagi-Pavli, & Nankali, 2023; Janeva et al., 2018).

Frezeleme yönteminde nihai materyalin doğrudan işlenmesi, ek işlem gerekliliğini ortadan kaldırarak fiziksel özelliklerin daha öngörülebilir olmasını sağlar. Güncel teknolojiler sayesinde diş ve dişeti bölümlerinin aynı diskten tek parça olarak frezelenebilmesi mümkün hâle gelmiş; bu yaklaşım dijital tam protezlerde yüksek kalite sunan yöntemlerden biri olarak tanımlanmıştır (Park, 2025).

Frezeleme tekniğiyle üretilen tam protezlerin yüksek mekanik dayanım ve iyi bir doku uyumu gösterdiği; ayrıca renk stabilitesi ve biyouyumluluk gibi avantajlara sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak üretim süreci; yüksek maliyet, uzun işlem süresi, ortaya çıkan atık malzeme dolayısıyla malzeme israfı ve çevresel zararlar gibi dezavantajlar taşımaktadır (Abdelnabi & Swelem, 2024; Al-Dwairi, Tahboub, Baba, Goodacre, & Özcan, 2019; Khorasani, Mokhlesi, Arzani, Ghodsi, & Mosaddad, 2025).

Eklemlili Üretim (3B baskı)

Eklemlili yani katmanlı üretim yöntemi, literatürde hızlı prototipleme olarak da adlandırılmakta olup; sıvı haldeki reçinenin bir destek yapı üzerine katman katman yerleştirilmesi ve ardından ultraviyole ışık, görünür ışık, ısı veya lazer ile polimerize edilmesi (kürlenmesi) prensibine dayanır (Abdelnabi & Swelem, 2024; Srinivasan et al., 2022). 3B baskı teknolojisi, diş hekimliğinde geniş bir kullanım alanına sahip olup; dijital tam protezlerin üretiminde en yaygın kullanılan yöntemler stereolitografi (SLA) ve dijital ışık işleme (DLP) sistemleridir (Kim et al., 2024; Unkovskiy et al., 2021). Her iki sistem de sıvı fotopolimer reçinelerin ışıkla katman katman polimerize edilmesi prensibine dayanmakta olup 3B yazıcılar aracılığıyla yüksek hassasiyetli ve tekrarlanabilir bir tam protez üretimine olanak sağlamaktadır (Chen & Wei, 2025). Yapılan çalışmalar, SLA tekniğinin genel doğruluk açısından DLP'ye üstünlük sağlayabildiğini, ancak DLP'nin belirli açılarda daha iyi tekrarlanabilirlik gösterebildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca 3B baskı tekniklerinde katman kalınlığı üretilen protezin boyutsal doğruluğunu ve baskı kalitesini doğrudan etkileyebilmektedir; 20 ila 150 µm aralığındaki katman kalınlıkları yüksek hassasiyet ve düşük maliyet avantajı sağlarken, özellikle 50 µm katman kalınlığında üretilen modellerin daha iyi boyutsal doğruluk gösterdiği bildirilmiştir (Unkovskiy et al., 2021).

3B baskı, malzeme israfı olmaması nedeniyle frezelemeye kıyasla daha ekonomik bir yöntemdir ve kompleks geometrileri elde edebilme özelliği sayesinde tam protez üretiminde protezin sınırları ve morfolojik detaylar daha

yüksek tasarım serbestliğiyle oluşturulabilir (Alhallak et al., 2023; Kim et al., 2024). Bu yöntemin üretim verimliliği ve maliyet açısından çeşitli avantajlara sahip olması diş hekimliği dâhil birçok sektörde yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının önünü açmıştır. Ancak tam protez üretim sürecinin sonunda protez frezeleme yönteminin aksine kusursuz bir bütün olarak elde edilmez. Tam protezlerin iki ana bölümden (kaide ve dişler) oluşması nedeniyle, üretim sürecinde genellikle iki farklı materyalin kullanılması gerekmektedir. Ancak mevcut ticari yazıcıların çoğu yalnızca tek materyal basabildiğinden, tam protezlerin üretiminde sıklıkla iki ayrı baskı işlemi uygulanmaktadır. Ayrıca mevcut fotopolimer reçineler, geleneksel yöntemlerde elde edilen gradyan renk geçişlerini tam olarak sağlayamadığından, estetik görünümü iyileştirmek amacıyla ek renklendirme ve glaze işlemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Park, 2025).

Frezeleme yönteminden farklı olarak 3B baskı, üretim sonrası ek işlem adımları gerektirmektedir. Baskı tamamlandığında protezin stabilitesini sağlamak amacıyla destek yapılarının uzaklaştırılması, yüzeyde kalan izlerin temizlenip parlatılması ve genel yüzey kalitesinin iyileştirilmesi gibi işlemler uygulanmalıdır (Goodacre, 2024; Oropallo & Piegler, 2016). Bu aşamalarda yapılan hatalar, protezin yüzey bütünlüğünü ve dokularla olan uyumunu olumsuz etkileyebilmektedir. Ayrıca baskı sonrası fazla reçinenin ultrasonik temizleyicilerde izopropil alkol (IPA) veya özel solüsyonlarla uzaklaştırılması ve ardından kürlenmemiş reçinenin tamamen sertleşmesi için ek ışıkla polimerizasyon uygulanması gerekmektedir. Bu aşamaların süresi, kullanılan solüsyonun tipi ve konsantrasyonu ile materyalin özelliklerine bağlı olarak değişmekte olup; her bir adım, protezin yüzey kalitesi, dayanıklılığı ve genel klinik performansı üzerinde doğrudan belirleyici bir etkiye sahiptir (Bidra, Taylor, & Agar, 2013). Tüm bu gereklilikler, frezeleme yönteminin sunduğu daha tutarlı üretim kalitesine kıyasla 3B baskının daha fazla işlem kontrolü ve operatör dikkati gerektirdiğini göstermektedir.

3B baskı, daha az malzeme kullanımı ve düşük ekipman maliyeti gibi avantajlar sunsa da frezelenmiş protezler eğilme direnci, elastikiyet modülü, tokluk, yüzey özellikleri ve renk stabilitesi gibi birçok mekanik parametrede daha üstün performans göstermektedir. Her iki dijital yöntem de retansiyon açısından geleneksel protezlerden daha iyi sonuçlar verebilse de mevcut kanıtlar 3B baskı protezlerin estetik açıdan frezelenmiş protezlerle aynı düzeyi sağlayamadığını göstermektedir. (Srinivasan, et al., 2021).

DİJİTAL TAM PROTEZ ÜRETİM YÖNTEMLERİNİN KLİNİK PERFORMANSININ KARŞILAŞTIRILMASI

Doku Uyumu, Retansiyon ve Boyutsal Doğruluk

Tam protez üretiminde boyutsal doğruluk, doku uyumu ve retansiyon protezin klinik başarısını belirleyen temel ve kritik parametrelerdir. PMMA'nın

geleneksel iş akışlarında gösterdiği polimerizasyon büzülmesi, protez kaidesinde deformasyon oluşturarak doku uyumu, retansiyon ve stabiliteyi olumsuz etkileyebilir (Helal et al., 2023). Bu nedenle tam protez üretiminde temel amaç, üretim sonrasında oluşabilecek minimal deformasyon ile optimal doku uyumu arasında denge sağlamaktır (Goodacre, Goodacre, Baba, & Kattadiyil, 2016). Retansiyonun yetersiz olması yumuşak doku irritasyonu, alveolar kemik rezorpsiyonu, çiğneme fonksiyonunda azalma ve buna bağlı beslenme bozukluklarına; bu problemler sonucunda da psikolojik sorunlara yol açabilmektedir (Jacobson & Krol, 1983; Khorasani et al., 2025). Protezin dokulara olan uyumu ise retansiyonun yanı sıra kullanım konforu, fonksiyonel performans ve uzun dönem klinik başarı üzerinde belirleyici bir role sahiptir. Bu nedenle, iyi bir doku uyumu ve retansiyonun sağlanması tam protez üretiminde hem biyomekanik hem de fonksiyonel açıdan vazgeçilmez bir gerekliliktir (Steinmassl, Dumfahrt, Grunert, & Steinmassl, 2018).

Günümüzde dijital üretim teknolojilerinin gelişmesiyle, tam protezlerin doku uyumu ve retansiyonunu artırmaya yönelik araştırmalar özellikle frezeleme ve 3B baskı yöntemleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bu yöntemler boyutsal doğruluk, stabilite ve klinik performansı doğrudan etkileyen farklı üretim süreçlerine sahiptir (Charoenphol & Peampring, 2023; McLaughlin, Ramos, & Dickinson, 2019; Yoshidome, Torii, Kawamura, Shimpō, & Ohkubo, 2021). Çeşitli çalışmalarda, frezeleme yöntemiyle üretilen tam protezlerin 3B baskı ve geleneksel yöntemlere kıyasla çoğunlukla daha yüksek retansiyon ve daha iyi boyutsal stabilite sunduğu; 3B baskı ile üretilen protezlerin ise belirli bölgelerde iyi performans gösterebilse de genel olarak frezelenmiş protezlerin gerisinde kaldığı bildirilmiştir (Charoenphol & Peampring, 2023; Helal et al., 2023; Janeva et al., 2018; McLaughlin et al., 2019). Özellikle de frezeleme yönteminin geleneksel yöntemlere kıyasla daha öngörülebilir uyum, daha yüksek doğruluk ve daha güçlü retansiyon sağlayabildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (AlHelal et al., 2016; Yoshidome et al., 2021). Bu üstünlük, polimerizasyon büzülmesinin frezeleme tekniğinde ortadan kalkması ile ilişkilendirilmiştir (Steinmassl et al., 2018). Goodacre ve ark. (2016) frezelenmiş üst çene tam protezlerin üç farklı geleneksel üretim yöntemiyle karşılaştırıldığında daha iyi adaptasyon gösterdiğini ve bu iyileşmiş adaptasyonun daha yüksek retansiyona katkı sağladığını belirtmiştir. AlHelal ve ark. (2016) ise klinik bir çalışmada frezelenmiş ve geleneksel protez kaidelerinin retansiyonunu bir kuvvet ölçeği ile karşılaştırmış ve frezelenmiş kaidelerin anlamlı derecede yüksek retansiyon gösterdiğini bildirmiştir.

Casucci ve ark. (2025) yaptığı bir çalışmada, frezeleme ve 3B baskı ile üretilen kaideleri geleneksel yolla üretilen kaidelerle karşılaştırmış; frezeleme yöntemiyle üretilen protez kaidelerinin en yüksek doğruluk ve boyutsal stabiliteyi sağladığını, ayrıca gelişmiş reçinelerle üretilen 3B baskı protezlerin de hassasiyet ve maliyet etkinliği açısından umut verici olduğunu bildirmiştir. Üretim

parametrelerine bağılı değişkenlikler nedeniyle 3B baskı performansının materyal ve teknik seçimine duyarlı olduğu da vurgulanmıştır. Ayrıca, 3B baskı teknolojisindeki hızlı ilerlemelerin, bu yöntemin klinik uygulamalarda giderek daha yaygın hale gelmesine zemin hazırladığı vurgulanmıştır. Benzer şekilde Yoshidome ve ark., frezelenmiş kaidelerin hem 3B baskı hem de geleneksel yöntemlere kıyasla daha yüksek doku uyumu gösterdiğini; 45° açıyla üretilen SLA kaidelerin belirli bölgelerde geleneksel yöntemlerden daha iyi uyum sağlayabildiğini, SLA'nın genel olarak DLP'ye göre daha yüksek doğruluk sunduğunu ve destek yapılar ile katman kalınlığının uyumu belirgin şekilde etkilediğini rapor etmiştir (Yoshidome et al., 2021).

Maniewicz ve ark. (2022) in-vivo çalışmasında, diğital ve geleneksel kaidelerin doku uyumu ve retansiyon açısından benzer sonuçlar verdiğini; geleneksel kaidelerin doku uyumu değerlerinde istatistiksel olarak hafif bir üstünlük gösterse de farkın yaklaşık 0.02 mm düzeyinde olup klinik açıdan anlamlı kabul edilmediğini bildirmiştir. Frezelenmiş ve 3B baskı kaideler arasında klinik olarak anlamlı bir doku uyumu farkı bulunmamıştır. Bu bulgu, frezeleme tekniğinin daha iyi uyum sağladığını bildiren Kalberer ve ark. (2019) in vitro çalışmasıyla kısmen çelişmektedir; bu farkın, 3B baskı teknolojisi ve ek işlem aşamalarındaki gelişmelerden kaynaklanmış olabileceği düşünölmektedir. Retansiyon değerlendirmesi sonucunda da diğital ve geleneksel yöntemler arasında anlamlı fark görölmemekle birlikte; bölgesel analizlerde farklılıklar ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Sonuç olarak, CAD/CAM sistemlerinin tam protez üretiminde uygulanabilir bir alternatif olabileceği belirtilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda doku uyumu ve retansiyon, yalnızca genel düzeyde değil, belirli anatomik bölgeler özelinde de değerlendirilmiştir; çünkü tam protezlerde bu parametreler, posterior palatal seal (PPS) ile anterior ve lateral sınırlar gibi hareketli bölgelerden önemli ölçüde etkilenmektedir. Yapılan bir derlemede diğital tam protezlerin geleneksel yöntemlere kıyasla benzer veya daha iyi doku uyumu gösterdiği, ancak en fazla uyumsuzluğun posterior palatal seal (PPS) ve kenar sınır bölgelerinde ortaya çıktığı (Wang, Shi, Xie, & Wu, 2021); benzer şekilde diğer çalışmalarda da en yüksek sapmaların PPS, anterior ve lateral sınır gibi hareketli dokularda, en düşük sapmaların ise sert damak gibi stabil bölgelerde gözlendiği bildirilmiştir (Hsu, Yang, Wang, & Lin, 2020; Masri et al., 2020). Bu durum ağız içi tarayıcıların hareketli dokuları kaydetme konusundaki sınırlılıklarıyla ilişkilendirilmektedir. Chebib ve ark., (2024) kenar şekillendirmesi yapılan ve fonksiyonel hareketlerin kaydedildiği geleneksel ölçü yöntemlerinin, ağız içi tarayıcılarla alınan diğital ölçölere göre daha yüksek retansiyon sağladığını bildirmiştir. Bu durum, tarayıcıların hareketli dokuları ve kenar sınırlarını tam olarak kaydedememesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle diğital modellerde, kaide tasarımı sırasında kenar uzantılarının yeniden belirlenmesi ve düzenlenmesi gerekebilir. Ancak bu düzenlemelerin klinik etkinliği konusunda daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hsu ve ark. (2020) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, farklı geleneksel ve dijital yöntemlerle üretilen tam protez kaidelerinin doku uyumu karşılaştırılmış ve frezeleme yöntemiyle üretilen kaidelerin en iyi uyumu gösterdiğini; 3B baskı ile üretilenlerin ise diğer yöntemlere göre daha düşük uyum gösterdiğini ortaya koymuştur. En düşük uyum PPS bölgesinde, en yüksek uyum ise sert damakta gözlenmiştir. Bununla birlikte, başka bir çalışmada frezelenmiş kaideler genel ve bölgesel değerlendirmelerin çoğunda 3B baskı ile üretilenlerden daha iyi uyum gösterirken; 3B baskı kaidelerin PPS ve kenar sınır bölgelerinde frezelenmiş kaidelere kıyasla daha iyi uyum sağlayabildiği bildirilmiştir (Charoenphol & Peampring, 2023). Bu bulgular, doku uyumu performansının kullanılan dijital teknik ve üretim parametrelerine duyarlı olduğunu ve tek bir yöntemin tüm anatomik bölgelerde tutarlı üstünlük gösterdiğini söylemenin mümkün olmadığını ortaya koymaktadır.

Hasta Memnuniyeti ve Estetik

Tam protezlerde hasta memnuniyeti; hastanın yaşı, önceki protez deneyimi, estetik beklentileri, kret morfolojisi, kullanılan üretim yöntemi ve protez kalitesi ile hekim–hasta iletişimi gibi çok sayıda klinik ve bireysel parametre tarafından şekillenir. Estetik ve fonetik önemli ve görünür çıktılardır; ancak memnuniyeti tek başına belirlemez. Doku uyumu ve retansiyon, buna bağlı fonksiyonel performans (çiğneme, konuşma) ve tedavi sürecindeki konfor da memnuniyetin temel belirleyicileridir. Dijital sistemlerde tedavi sürecinin daha az seansla tamamlanabilmesi ve herhangi bir aksaklık durumunda yeni ölçü alınmasına gerek kalmadan kaydedilmiş dijital verilerin tekrar kullanılabilmesi önemli bir avantajdır. Ayrıca mevcut bir tam protezin dijital olarak taranıp arşivlenebilmesi ve protez konturlarının yeni proteze doğrudan aktarılabilmesi, hem klinik süreci kolaylaştırmakta hem de hastaların önceki protezlerinin formunu koruyabilmesi nedeniyle hasta memnuniyetine katkı sağlamaktadır (Kattadiyil & Alhelal, 2017; Peroz et al., 2022).

Dijital sistemlerin hasta memnuniyetini önemli katkıları bulunsa da, özellikle 3B baskı protezlerde fotopolimer reçinelerin sınırlı renk seçenekleri ve gradyan geçişlerini yeterince yansıtamaması estetik algıyı olumsuz etkileyebilmektedir. Bu durum, gingival ve dental estetiğin geleneksel yöntemlere kıyasla daha zayıf algılanmasına neden olabilir ve bazı olgularda doğal görünümü iyileştirmek amacıyla ek renk revizyonu veya yüzey karakterizasyonu gerektirebilir. Bu estetik sınırlılıklar, yüksek estetik beklentisi olan hastalarda dijital protezlerin estetik performansının titizlikle değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (Khorasani et al., 2025). Literatürde, özellikle 3B baskı protezlerin estetik yeterliliğine ilişkin kanıtların sınırlı olduğu ve renk geçişleri ile doku karakterizasyonu açısından geleneksel yöntemlerin çoğu zaman daha başarılı bulunduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, 3B yazıcı teknolojilerindeki hızlı gelişmeler ve yeni nesil fotopolimer reçinelerin geliştirilmesi sayesinde bu estetik

kısıtlılıkların yakın gelecekte önemli ölçüde azalabileceği öngörülmektedir. Bu nedenle 3B baskı, mevcut sınırlamalarına rağmen dijital tam protez üretiminde giderek daha uygulanabilir bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda bu alanda yapılan klinik çalışmaların artması da bu süreci desteklemektedir (Abdelnabi & Swelem, 2024; Srinivasan, et al., 2021).

Ohara ve ark. (2022), geleneksel ve 3B baskı teknikleriyle üretilmiş tam protezlerin hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini karşılaştırmıştır. Çalışmada retansiyon, stabilite, fonetik, çiğneme etkinliği, konfor ve genel memnuniyet gibi çok sayıda parametre değerlendirilmiştir. Bulgulara göre, her iki yöntem için genel VAS (Görsel Analog Ölçeği) ve OHIP (Ağız Sağlığı Etki Profili) skorları benzer bulunmuş olsa da; geleneksel protezler fonetik, stabilite, konfor, temizlik kolaylığı ve genel memnuniyet açısından anlamlı olarak daha yüksek skorlar göstermiştir. Araştırmacılar bu farkın, geleneksel protezlerde daha iyi sınır kapanışı ve oklüzal stabiliteye, dijital protezlerde ise tasarımsal sınırlamalara bağlı olabileceğini belirtmiştir. Buna karşılık, dijital protezlerde de OHIP sosyal kısıtlılık alt skoru daha düşük ve klinik ziyaret sayısı daha az bulunmuştur. Sonuç olarak, 3B baskı protezlerin hasta memnuniyeti açısından geleneksel protezlerle tam olarak eşdeğer olmadığı, ancak daha kısa klinik süreç ve dijital veri arşivleme gibi önemli avantajlar sunduğu bildirilmiştir. Gelecekte, materyal ve üretim sürecindeki gelişmeler ve yazılım optimizasyonlarıyla dijital protezlerin klinik etkinliğinin artması beklenmektedir. Benzer şekilde, Peroz ve ark. (2022) tarafından yürütülen çalışma da dijital ve geleneksel tam protezlerin klinik performansını ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini karşılaştırmış; genel hasta memnuniyeti ve OHRQoL (Ağız Sağlığına Bağlı Yaşam Kalitesi) açısından iki yöntem arasında anlamlı fark bulunmadığını, ancak dijital yaklaşımların klinik randevu sayısı ve iş akışı verimliliği bakımından avantaj sunduğunu göstermiştir. Dijital protezlerde başlangıç döneminde daha fazla yumuşak doku hassasiyeti görülürken, geleneksel protezler aynı dönemde fonksiyonel kullanım açısından daha avantajlı bulunmuştur. Bununla birlikte, üç aylık takip sonunda her iki protez tipi de hastalar tarafından benzer düzeyde kabul görmüştür.

Alotaibi (2025) tarafından yapılan sistematik derlemede, 3B baskı ve geleneksel yöntemlerle üretilen tam protezler hasta memnuniyeti açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre, genel hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak bazı çalışmalarda geleneksel protezlerin fonetik, konfor ve stabilite bakımından üstün olduğu; dijital protezlerin ise daha kısa tedavi süresi, veri aktarım kolaylığı ve maliyet etkinliği açısından avantaj sağladığı belirtilmiştir. 3B baskı protezlerde estetik ve fonetikle ilişkili kısmi memnuniyetsizliklerin, özellikle protezlerin artmış palatal kalınlığı ve tek renkli diş yapısı gibi tasarımsal sınırlılıklardan kaynaklandığı bildirilmiştir. Derleme, dijital protezlerin klinik açıdan geleneksel yolla üretilen

protezlere yakın performans gösterdiğini, ancak estetik ve fonetik yönlerden geliştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Schwindling ve Stober (2016) tarafından yürütülen bir pilot klinik çalışmada, beş dişsiz hasta için aynı dijital veriler kullanılarak iki çift tam protez üretilmiştir: biri frezeleme yöntemiyle önceden polimerize edilmiş PMMA bloklardan, diğeri ise dijital tasarıma dayalı enjeksiyon kalıplama yöntemiyle hazırlanmıştır. Her iki yöntemin de klinik olarak uygulanabilir olduğu ve protezlerin doku uyumu, estetik ve dikey boyut açısından benzer sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir. Alt çenede her iki yöntemin retansiyonu benzer bulunurken, üst çenede frezeleme grubunda retansiyon ve oklüzyonun biraz daha iyi olduğu belirtilmiştir. Genel fonksiyonel performans açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışma, dijital iş akışlarının tekrarlanabilir ve klinik olarak güvenilir sonuçlar sağlayabildiğini, ancak sınırların dijital ortamda belirlenmesi, dikey boyut kaydı ve estetik ayarlamalar gibi aşamalarda hâlâ ek klinik düzenlemelere ihtiyaç duyulabildiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle yazarlar, dijital protezlerin rutin kullanımının mümkün olduğunu, ancak daha geniş örneklemli çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Dikkate alınması gereken bir diğer nokta ise dijital tam protezlerde klinik prova aşamasının bulunmaması, estetik ve fonetik değerlendirmelerin tedavi öncesi yapılamamasına neden olarak bu alanlarda kısıtlılıklara yol açabilmekte ve dolayısıyla hasta memnuniyetini etkileyebilmektedir. Buna karşılık, geleneksel tam protezlerde uygulanan prova aşaması, dudak desteği, dikey boyut ve diş diziliminin hastanın yüz estetiği ve fonetik gereksinimlerine göre bireyselleştirilmesine ve gerekli düzenlemelerin yapılmasına olanak sağlamaktadır (Mubaraki et al., 2022). Sonuç olarak, dijital iş akışlarının hız ve standardizasyon avantajlarına rağmen, estetik ve fonetik uyumun kritik olduğu olgularda prova aşamasının yokluğu önemli bir sınırlılık olarak değerlendirilebilmektedir.

İş Akışı Süresi ve Verimlilik

Geleneksel tam protez üretimi çok sayıda klinik ve laboratuvar aşaması içerdiğinden tedavi süresini uzatmakta ve kullanıcıya bağlı hatalara açık hale gelmektedir. CAD/CAM iş akışları ise seans sayısını azaltarak tedavi sürecini kısaltmakta, iş gücü verimliliğini artırmakta ve üretimde daha yüksek standartlaşma sağlamaktadır. Ancak yüksek ekipman ve malzeme maliyetleri bu sistemlerin yaygın kullanımını sınırlayabilmektedir (Alhallak et al., 2023; Srinivasan, Kamnoedboon, et al., 2021). Bununla birlikte, bir üniversite kliniğinde yapılan çalışmada frezeleme tekniğiyle üretimin, daha kısa sürede ve toplam üretim maliyeti daha düşük olacak şekilde tamamlanabildiği; ayrıca önceden polimerize edilmiş PMMA blokların daha iyi doku uyumu ve boyutsal stabilite sağladığı ortaya konmuştur (Srinivasan et al., 2019). Bu bulgular, dijital

üretim protokollerinin uygun endikasyonlarda geleneksel yöntemlere etkin bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Jafarpour ve ark. (2024) tarafından yapılan sistematik derlemede, dijital yöntemlerle üretilen tam protezlerin hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesine olan etkisi açısından geleneksel protezlerle benzer sonuçlar gösterdiği; klinisyen değerlendirmelerinde ise frezelenmiş protezlerin doku uyumu ve daha az düzeltme gereksinimi bakımından daha üstün performans sergilediği, buna karşılık 3B baskı protezlerin klinik değerlendirmelerde geleneksel protezlerle benzer bulunduğu bildirilmiştir. Bulgular, CAD/CAM protokollerinin laboratuvar ve toplam işlem maliyetlerini azaltabildiğini, ancak malzeme maliyetlerinin nispeten yüksek olabileceğini göstermektedir. Geleneksel yöntemler genellikle beş seans gerektirirken, dijital iş akışı çoğu üreticide iki ila dört seans arasında tamamlanabilmekte ve tedavi süresini belirgin şekilde kısaltmaktadır. Yüksek malzeme ve ekipman maliyetleri dijital sistemlerin yaygınlığını sınırladığından, bazı araştırmacılar maliyet etkinliğini artırmak için hibrit yaklaşımlar önermektedir (Srinivasan, Kamnoedboon, et al., 2021).

Lo Russo ve ark. (2024) geleneksel, frezeleme ve 3B baskı temelli üç farklı tam protez üretim iş akışını maliyet ve verimlilik açısından karşılaştırmış; dijital yöntemlerin üretim süresini kısalttığını, iş gücü verimliliğini artırdığını ve uzun vadede daha ekonomik olabildiğini bildirmiştir. Özellikle 3B baskı iş akışı, işlem basamaklarının azalması ve klinik randevu sürelerinin kısalması nedeniyle en pratik ve maliyet-etkin yaklaşım olarak öne çıkmıştır. Stok dışların kullanıldığı durumda geleneksel yöntem, dijital iş akışlarına göre daha düşük malzeme maliyeti gerektirse de yüksek iş gücü gereksinimi nedeniyle toplam maliyeti artırmakta ve verimliliği düşük bir seçenek haline gelmektedir.

Saponaro ve ark. (2016) retrospektif çalışmalarında, CAD-CAM ile üretilen tam protezlerin klinik uygulanabilirliğini değerlendirmiş ve iki randevuda tamamlanması hedeflenen dijital protokolün ortalama 2,39 randevuda gerçekleştiğini bildirmiştir. Teslim sonrası yaklaşık iki ayarlama seansı gerekmiş, bazı hastalarda retansiyon ve oklüzyon ile ilgili sorunlar ortaya çıkmış ve birkaç protez geleneksel yöntemle yeniden yapılmıştır. Bu bulgular, dijital sistemlerin zaman açısından avantaj sunduğunu ancak her olguda öngörülen randevu sayısına ulaşamadığını ve hâlen manuel düzeltmelere ihtiyaç duyulduğunu göstermekte; yöntemin etkinliğinin daha kapsamlı çalışmalarla doğrulanması gerektiğini göstermektedir.

SONUÇ

Mevcut literatür, dijital tam protez üretiminde frezeleme ve 3B baskı tekniklerinin klinik açıdan uygulanabilir seçenekler sunduğunu göstermektedir. Frezeleme, polimerizasyon büzülmesini elimine eden malzeme altyapısı sayesinde doku uyumu, retansiyon, boyutsal doğruluk ve mekanik dayanım açısından en tutarlı sonuçları vermekte ve geleneksel yöntemle kıyasla belirgin avantaj sağlamaktadır. 3B baskı ise tasarım esnekliği, düşük malzeme kaybı ve maliyet etkinliğiyle öne çıkmakla birlikte, estetik sınırlamalar, yüzey pürüzlülüğü, üretim sonrası ek işlem gereksinimleri ve bölgesel uyum farklılıkları nedeniyle frezeleme kadar öngörülebilir değildir. Hasta memnuniyeti açısından dijital ve geleneksel protezler arasında büyük fark olmamakla birlikte, dijital iş akışlarının klinik randevu sayılarını azaltması ve veri arşivleme imkânı sunması önemli avantajlardır. İlerleyen süreçte fotopolimer reçinelerin geliştirilmesi, çoklu materyal baskı sistemlerinin klinik uygulamaya girmesi ve CAD yazılımlarındaki iyileştirmeler ile 3B baskı tekniklerinin estetik ve fonksiyonel açıdan daha rekabetçi bir seviyeye ulaşması beklenmektedir. Sonuç olarak, uygun endikasyonlarda uygulandığında CAD/CAM protokollerinin tam protez üretiminde yüksek klinik başarı, öngörülebilirlik ve süreç verimliliği sunarak geleneksel yöntemlere güçlü bir alternatif oluşturduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdelnabi, M. H., & Swelem, A. A. (2024). 3D-Printed Complete Dentures: A Review of Clinical and Patient-Based Outcomes. *Cureus* 16(9): e69698. <https://doi.org/10.7759/cureus.69698>
- Al-Dwairi, Z. N., Tahboub, K. Y., Baba, N. Z., Goodacre, C. J., & Özcan, M. (2019). A comparison of the surface properties of CAD/CAM and conventional polymethylmethacrylate (PMMA). *Journal of Prosthodontics*, 28(4), 452–457. doi: 10.1111/jopr.13033
- Alhallak, K., Hagi-Pavli, E., & Nankali, A. (2023). A review on clinical use of CAD/CAM and 3D printed dentures. *British Dental Journal*. <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5401-5>
- AlHelal, A., AlRumaih, H.S., Kattadiyil, M.T., Baba, M.Z., Goodacre, C.J. (2016). Comparison of retention between maxillary milled and conventional denture bases: A clinical study. *The Journal of Prosthetic Dentistry*.
- Alotaibi, H. N. (2025). Patient Satisfaction with CAD/CAM 3D-Printed Complete Dentures: A Systematic Analysis of the Clinical Studies. *Healthcare (Switzerland)*, Vol. 13. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), <https://doi.org/10.3390/healthcare13040388>.
- Bidra, A. S., Taylor, T. D., & Agar, J. R. (2013). Computer-aided technology for fabricating complete dentures: systematic review of historical background, current status, and future perspectives. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 109(6), 361–366.
- Carlsson, G. E., & Omar, R. (2010). The future of complete dentures in oral rehabilitation: a critical review. *J Oral Rehabil* 2010;37:143-156. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2009.02039.x>
- Casucci, A., Verniani, G., Bonadeo, G., Fadil, S., & Ferrari, M. (2025). Analog and digital complete denture bases accuracy and dimensional stability: an in-vitro evaluation at 24 hours and 6 months. *J Dent* 2025;157:105658. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2025.105658>
- Charoenphol, K., & Peampring, C. (2023). Fit accuracy of complete denture base fabricated by CAD/CAM milling and 3D-printing methods. *Eur J Dent* 2023;17:889-894. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757211>
- Chebib, N., Imamura, Y., Osta, N. El., Srinivasan, M., Müller, F., & Maniewicz, S. (2024). Fit and retention of complete denture bases: Part II - conventional impressions versus digital scans: a clinical controlled crossover study *J Prosthet Dent* 2024;131:618-625.
- Chen, Y., & Wei, J. (2025). Application of 3D Printing Technology in Dentistry: A Review. *Polymers*, Vol. 17. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/polym17070886>

- Goodacre, B. J. (2024). 3D Printing of Complete Dentures: A Narrative Review. *International Journal of Prosthodontics*, 37(7), S159–S164. <https://doi.org/10.11607/ijp.8832>
- Goodacre, B. J., Goodacre, C. J., Baba, N. Z., & Kattadiyil, M. T. (2016). Comparison of denture base adaptation between CAD-CAM and conventional fabrication techniques. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 116(2), 249–256.
- Helal, M. A., Abdelrahim, R. A., & Zeidan, A. A. E. latif. (2023). Comparison of dimensional changes between CAD-CAM milled complete denture bases and 3D printed complete denture bases: an In Vitro study. *J Prosthodont* 2023;32:11-19, 32. <https://doi.org/10.1111/jopr.13538>
- Hsu, C.-Y., Yang, T.-C., Wang, T.-M., & Lin, L.-D. (2020). Effects of fabrication techniques on denture base adaptation: an in vitro study. *J Prosthet Dent* 2020;124:740-747.
- Jacobson, T. E., & Krol, A. J. (1983). A contemporary review of the factors involved in complete denture retention, stability, and support. Part I: retention. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 49(1), 5–15. doi: 10.1016/0022-3913(83)90228-7
- Jafarpour, D., Haricharan, P. B., & de Souza, R. F. (2024). CAD/CAM versus traditional complete dentures: A systematic review and meta-analysis of patient- and clinician-reported outcomes and costs. *Journal of Oral Rehabilitation*, Vol. 51, pp. 1911–1924. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/joor.13738>
- Janeva, N. M., Kovacevska, G., Elencevski, S., Panchevska, S., Mijoska, A., & Lazarevska, B. (2018). Advantages of CAD/CAM versus conventional complete dentures: a review. *Open Access Maced J Med Sci* 2018;6:1498-1502.
- Kalberer, N., Mehl, A., Schimmel, M., Müller, F., & Srinivasan, M. (2019). CAD-CAM milled versus rapidly prototyped (3D-printed) complete dentures: an in vitro evaluation of trueness. *J Prosthet Dent* 2019;121:637-643. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.09.001>
- Kattadiyil, M. T., & Alhelal, A. (2017). An update on computer-engineered complete dentures: A systematic review on clinical outcomes. *J Prosthet Dent* 2017;117:478-485. DOI: 10.1016/j.prosdent.2016.08.017
- Kattadiyil, M. T., Jekki, R., Goodacre, C. J., & Baba, N. Z. (2015). Comparison of treatment outcomes in digital and conventional complete removable dental prosthesis fabrications in a predoctoral setting. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 114(6), 818–825. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2015.08.001>
- Khorasani, E., Mokhlesi, A., Arzani, S., Ghodsi, S., & Mosaddad, S. A. (2025). Are There Clinical Differences Between 3D-Printed and Milled Complete Dentures? A Systematic Review and Meta-analysis. *International Dental*

- Kim, K. W., Kim, S. Y., Kim, S. A., Jang, H. W., Lee, K. W., & Lee, Y. S. (2024). Four Different Build Angles in 3D-Printed Complete Denture Bases: A Comparative In Vitro Study. *Applied Sciences (Switzerland)*, 14(18). <https://doi.org/10.3390/app14188504>
- Linn, T. T., Khaohoen, A., Thu, K. M., & Rungsiyakull, P. (2024). Oral-Health-Related Quality of Life in Elderly Edentulous Patients with Full-Arch Rehabilitation Treatments: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, Vol. 13. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm13123391>
- Lo Russo, L., Zhurakivska, K., Guida, L., Chochlidakis, K., Troiano, G., & Ercoli, C. (2025). Comparative cost-analysis for removable complete dentures fabricated with conventional, partial, and complete digital workflows. *J Prosthet Dent* 2024;131:689-96. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2022.03.023>
- Maeda, Y., Minoura, M., Tsutsumi, S., Okada, M., & Nokubi, T. (1994). A CAD/CAM system for removable denture. part I: Fabrication of complete dentures. *Int J Prosthodont* 1994;7:17-21.
- Maniewicz, S., Imamura, Y., El Osta, N., Srinivasan, M., Müller, F., & Chebib, N. (2022). Fit and retention of complete denture bases: Part I – Conventional versus CAD-CAM methods: a clinical controlled crossover study. *J Prosthet Dent* 2022. 131(4). <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2022.07.006>
- Masri, G., Mortada, R., Hatoum, K., Harbi, N. Al, Boulos, P., & Salameh, Z. (2020). Evaluation of the adaptation of complete dentures fabricated using intraoral scanning and conventional techniques. *J Contemp Dent Pract* 2020;21:1384-1388. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2977>
- McLaughlin, J. B., Ramos, V., & Dickinson, D. P. (2019). Comparison of Fit of Dentures Fabricated by Traditional Techniques Versus CAD/CAM Technology. *Journal of Prosthodontics*, 28(4), 428–435. <https://doi.org/10.1111/jopr.12604>
- Mubaraki, M. Q., Al Moaleem, M. M., Alzahrani, A. H., Shariff, M., Alqahtani, S. M., Porwal, A., ... Patil, S. (2022). Assessment of conventionally and digitally fabricated complete dentures: a comprehensive review. *Materials* 2022;15:3868. <https://doi.org/10.3390/ma15113868>
- Ohara, K., Isshiki, Y., Hoshi, N., Ohno, A., Kawanishi, N., Nagashima, S., ... Kimoto, K. (2022). Patient satisfaction with conventional dentures vs. digital dentures fabricated using 3D-printing: A randomized crossover trial. *Journal of Prosthodontic Research*, 66(4), 623–629. https://doi.org/10.2186/jpr.JPR_D_21_00048

- Oropallo, W., & Piegl, L. A. (2016). Ten challenges in 3D printing. *Engineering with Computers*, 32(1), 135–148. <https://doi.org/10.1007/s00366-015-0407-0>
- Osnes, C., Davda, K., Hyde, T. P., Khalid, S., Dillon, S., Archer, N., ... Keeling, A. (2023). Current challenges for 3D printing complete dentures: experiences from a multi-centre clinical trial. *Br Dent J* 2023. <https://doi.org/10.1038/s41415-023-6114-0>
- Park, C. (2025). A comprehensive narrative review exploring the current landscape of digital complete denture technology and advancements. *Heliyon*, Vol. 11. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e41870>
- Peroz, S., Peroz, I., Dent, M., Beuer, F., Sterzenbach, G., & Von Stein-Lausnitz, M. (2022). Digital versus conventional complete dentures: A randomized, controlled, blinded study. *J Prosthet Dent* 2022;128:956-63. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2021.02.004>
- Peyton, F. A. (1975). History of resins in dentistry. *Dental Clinics of North America*, 19(2), 211–222.
- Saponaro, P. C., Yilmaz, B., Heshmati, R. H., & Mcglumphy, E. A. (2016). Clinical performance of CAD-CAM-fabricated complete dentures: A cross-sectional study. *J Prosthet Dent* 2016;116:431-435. DOI: 10.1016/j.prosdent.2016.03.017
- Schwindling, F. S., & Stober, T. (2016). A comparison of two digital techniques for the fabrication of complete removable dental prostheses: A pilot clinical study. *J Prosthet Dent* 2016;116:756-763. DOI: 10.1016/j.prosdent.2016.03.022
- Srinivasan, M., Chien, E. C., Kalberer, N., Alambiaga Caravaca, A. M., Castelleno, A. L., Kamnoedboon, P., ... Wismeijer, D. (2022). Analysis of the residual monomer content in milled and 3D-printed removable CAD-CAM complete dentures: an in vitro study. *Journal of Dentistry*, 120. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2022.104094>
- Srinivasan, M., Kalberer, N., Fankhauser, N., Naharro, M., Maniewicz, S., & Müller, F. (2021). CAD-CAM complete removable dental prostheses: A double-blind, randomized, crossover clinical trial evaluating milled and 3D-printed dentures. *Journal of Dentistry*, 115. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2021.103842>
- Srinivasan, M., Kamnoedboon, P., McKenna, G., Angst, L., Schimmel, M., Özcan, M., & Müller, F. (2021). CAD-CAM removable complete dentures: A systematic review and meta-analysis of trueness of fit, biocompatibility, mechanical properties, surface characteristics, color stability, time-cost analysis, clinical and patient-reported outcomes. *Journal of Dentistry*, Vol. 113. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2021.103777>

- Srinivasan, M., Schimmel, M., Naharro, M., O' Neill, C., McKenna, G., & Müller, F. (2019). CAD/CAM milled removable complete dentures: time and cost estimation study. *Journal of Dentistry*, 80, 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.09.003>
- Steinmassl, O., Dumfahrt, H., Grunert, I., & Steinmassl, P. A. (2018). CAD/CAM produces dentures with improved fit. *Clin Oral Investig* 2018;22:2829-2835, 2835. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2369-2>
- Tyrovolas, S., Koyanagi, A., Panagiotakos, D. B., Haro, J. M., Kassebaum, N. J., Chrepa, V., & Kotsakis, G. A. (2016). Population prevalence of edentulism and its association with depression and self-rated health. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/srep37083>
- Unkovskiy, A., Schmidt, F., Beuer, F., Li, P., Spintzyk, S., & Fernandez, P. K. (2021). Stereolithography vs. Direct light processing for rapid manufacturing of complete denture bases: An in vitro accuracy analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(5), 1–14. <https://doi.org/10.3390/jcm10051070>
- Wang, C., Shi, Y.-F., Xie, P.-J., & Wu, J.-H. (2021). Accuracy of digital complete dentures: a systematic review of in vitro studies. *J Prosthet Dent* 2021;125:249-56. DOI: 10.1016/j.prosdent.2020.01.004
- Yoshidome, K., Torii, M., Kawamura, N., Shimpo, H., & Ohkubo, C. (2021). Trueness and fitting accuracy of maxillary 3d printed complete dentures. *Journal of Prosthodontic Research*, 65(4), 559–564. https://doi.org/10.2186/jpr.JPR_D_20_00240

BÖLÜM 18

NAD⁺ Metabolizması: Hücresel Enerji ve Onarımın Yaşlanmadaki Anahtar Regülatörü

Duygu Eryavuz Onmaz¹

¹ Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bandırma, Türkiye, ORCID: 0000-0001-8564-1824

1. GİRİŞ

Yaşlanma, organizmaların zaman içerisinde moleküler, hücresel ve sistem düzeyinde biriken hasarlar sonucunda fizyolojik bütünlüğünü kademeli olarak kaybetmesiyle karakterize edilen, geri dönüşsüz bir biyolojik süreç olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç, biyokimyasal açıdan oksidatif stresin artışı, enerji metabolizmasının bozulması, protein homeostazının zayıflaması, DNA hasarının birikimi, epigenetik değişikliklerin ilerlemesi ve kronik inflamatuvar yanıtların aktivasyonu gibi çok katmanlı mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir (López-Otín et al., 2013). Hücresel düzeyde yaşlanmanın en belirgin göstergelerinden biri, enerji üretiminde ve biyosentetik süreçlerde merkezi rol oynayan koenzimlerin düzeylerinde ve fonksiyonlarında ortaya çıkan azalmadır. Bu bağlamda nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+), yaşlanma biyokimyasının en kritik düzenleyici moleküllerinden biri olarak öne çıkmaktadır (Fang et al., 2017; Chu & Raju, 2022).

NAD^+ , evrensel bir oksidoredoks koenzimi olarak hemen tüm canlı sistemlerinde bulunmakta ve metabolik reaksiyonların yaklaşık %10'unda doğrudan görev almaktadır (Covarrubias et al., 2021). Hücre içinde indirgenmemiş (NAD^+) ve indirgenmiş (NADH) olmak üzere iki formda bulunmaktadır. Bu çift yönlü sistem sayesinde NAD^+ , elektron taşıyıcısı olarak glikoliz, trikarbonik asit (TCA) döngüsü ve oksidatif fosforilasyon süreçlerinde enerji dönüşümünü düzenlemektedir. NAD^+/NADH oranı, hücresel redoks homeostazının en hassas göstergelerinden biri olarak kabul edilmekte olup, yaşlanma sürecinde mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresin artışıyla birlikte belirgin biçimde bozulmaktadır (Rajman et al., 2018).

Enerji metabolizmasındaki klasik rolünün ötesinde, NAD^+ 'un sinyal iletimi, DNA onarımı, epigenetik modifikasyon ve stres yanıtı gibi yaşlanmayla ilişkili birçok biyolojik süreçte merkezi bir rol üstlendiği bildirilmektedir. Bu işlevler, NAD^+ 'un yalnızca bir redoks kofaktörü değil, aynı zamanda substrat olarak tüketildiği enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Başta sirtuinler, poli(ADP-riboz) polimerazlar (PARP'ler) ve CD38 olmak üzere NAD^+ bağımlı enzimlerin aktivitesinin yaşlanma ile birlikte arttığı ve bu artışın NAD^+ rezervlerini tüketmekte olduğu gösterilmektedir (Chini et al., 2019; Silva Chini et al., 2024). Buna ek olarak, NAD^+ biyosentezinden sorumlu nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) enziminin ekspresyonunda yaşla birlikte azalma meydana gelmekte ve bu durum NAD^+ dengesinde belirgin bir düşüşe yol açmaktadır (Camacho-Pereira et al., 2016).

Hücresel NAD^+ düzeylerinde gözlenen bu azalma (" NAD^+ decline"), yaşlanmanın yalnızca bir sonucu değil, aynı zamanda nedensel belirleyicilerinden biri olarak değerlendirilmektedir. NAD^+ eksilmesi, mitokondriyal fonksiyonların bozulmasına, ATP sentezinin azalmasına, oksidatif DNA hasarının artmasına ve hücresel senesens gelişimine yol açmaktadır (Gomes et al., 2013). NAD^+/NADH

oranındaki dengesizlik, redoks homeostazının sürdürülmesini engellemekte ve reaktif oksijen türleri (ROS) birikimini artırarak oksidatif stresin şiddetlenmesine neden olmaktadır (Chu & Raju, 2022). Sonuç olarak, NAD⁺ metabolizmasındaki bozulma, enerji üretimi, DNA onarımı ve genetik stabilitenin korunması için kritik öneme sahip biyokimyasal ağların bütünlüğünü zedelemektedir.

Son yıllarda yürütülen deneysel ve translayonel çalışmalar, NAD⁺ düzeylerinin artırılmasının yaşlanma sürecini yavaşlatabileceğini göstermektedir. Özellikle nikotinamid ribozid (NR) ve nikotinamid mononükleotid (NMN) gibi NAD⁺ öncüllerinin uygulanmasının, mitokondriyal biyogenezi desteklediği, inflamasyonu azalttığı ve metabolik dayanıklılığı artırdığı bildirilmektedir (Yoshino et al., 2018). Ayrıca CD38 inhibitörleri ve PARP modülatörleri gibi farmakolojik stratejilerin NAD⁺ homeostazını koruyarak hücrel enerji ve onarım mekanizmalarını stabilize ettiği gösterilmektedir (Silva Chini et al., 2024). Bu nedenle NAD⁺ metabolizması, yaşlanmanın biyokimyasal mekanizmalarının anlaşılması ve sağlıklı yaşlanmanın desteklenmesi açısından hem temel hem de terapötik düzeyde büyük önem taşımaktadır.

Bu bölümde, NAD⁺ metabolizmasının biyosentetik ve katabolik yolları, yaşlanma sürecinde ortaya çıkan dengesizlikler ve bu dengesizliklerin enerji metabolizması ile DNA onarımı üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak ele alınmaktadır. Ayrıca NAD⁺ düzeyinin restorasyonuna yönelik güncel stratejiler, yaşlanma biyokimyası bağlamında tartışılmaktadır.

2. NAD⁺ Biyosentezi

Hücrel NAD⁺ homeostazı, memeli hücrelerinde üç temel biyosentetik yolun eşzamanlı işleyişi ile sürdürülmektedir. Bu yollar de novo (kinürenin) yolu, Preiss–Handler yolu ve salvage (geri dönüşüm) yolu olarak tanımlanmaktadır. Her üç yol NAD⁺ sentezine katkı sunmakla birlikte memeli dokularında NAD⁺ üretiminin büyük kısmı salvage yolu üzerinden gerçekleşmektedir. Buna karşın de novo ve Preiss–Handler yolları özellikle karaciğer, böbrek ve immün sistem gibi metabolik açıdan aktif dokularda daha yoğun rol oynamaktadır. Yaşlanma ilerledikçe bu biyosentetik ağlarda belirgin bozulmalar ortaya çıkmakta; NAD⁺ seviyelerindeki düşüş enerji metabolizmasını, redoks homeostazını, DNA onarım kapasitesini ve epigenetik düzenlemeleri olumsuz etkilemektedir (Covarrubias et al., 2021; Fang et al., 2017).

2.1. De Novo NAD⁺ Biyosentezi (Kinürenin Yolu)

De novo NAD⁺ biyosentezi, esansiyel amino asit triptofanın kinürenin yoluna yönlendirilmesiyle başlayan çok basamaklı bir süreç olarak gerçekleşmektedir. Triptofan, ilk basamakta indolamin-2,3-dioksijenaz (IDO1/IDO2) ya da karaciğerde özgün olarak bulunan triptofan-2,3-dioksijenaz (TDO2) tarafından N-formilkinürenine oksitlenmektedir. N-formilkinürenin, formil grubunun uzaklaştırılmasıyla kinürenine dönüşmekte; kinürenin ardışık reaksiyonlarla 3-

hidroksikinürenin, 3-hidroksiantranilik asit ve nihayetinde kinolinik asit (quinolinic acid; QUIN) hâline gelmektedir. QUIN, NAD⁺ biyosentezine açılan kilit ara ürün olup quinolinate phosphoribosyltransferase (QPRT) tarafından fosforibozilasyonla nikotinik asit mononükleotid (NaMN) oluşturulmaktadır (Yaku et al., 2018).

NaMN daha sonra nikotinamid mononükleotid adeniltransferaz (NMNAT1/2/3) izoenzimleri tarafından adenilleştirilerek nikotinik asit adenine dinükleotid (NAAD) meydana getirmektedir. Son aşamada NAAD, NAD⁺ sentetaz tarafından amidasyonla NAD⁺ hâline dönüştürülmektedir (Rajman et al., 2018). De novo yolda NMN ara ürün olarak bulunmamakta, NMN esas olarak salvage yolunda oluşmaktadır. Yaşlanma ile birlikte IDO1 aktivitesinin artması ve QPRT düzeylerinin azalması QUIN birikimine yol açmakta; QUIN'in mitokondriyal fonksiyonu bozucu ve nörotoksik etkileri biyolojik yaşlanmayı hızlandırmaktadır (Gomes et al., 2013; Verdin, 2015). Bu nedenle yaşlanan dokularda de novo NAD⁺ üretimi azalmakta ve NAD⁺ biyosentezinin yükü salvage yoluna kaymaktadır.

2.2. Preiss–Handler Yolu

Preiss–Handler yolu, NAD⁺ sentezinin nikotinik asit üzerinden gerçekleştirildiği tamamlayıcı bir biyosentetik mekanizma olarak tanımlanmaktadır. Bu yolda nikotinik asit, nikotinik asit fosforibozil transferaz (NAPRT) tarafından NaMN'e dönüştürülmektedir. Ardından NaMN, NMNAT izoenzimleri tarafından adenilleştirilerek NAAD oluşturmakta ve NAAD'ın amidasyonu NAD⁺ sentezini tamamlamaktadır (Houtkooper et al., 2010). Preiss–Handler yolu özellikle karaciğer, böbrek ve bazı immün hücrelerde belirgin olarak etkin bulunmaktadır. Yaşlanma ile birlikte NAPRT düzeylerinin azalması, nikotinik aside verilen biyokimyasal yanıtı zayıflatmakta ve bu yolun NAD⁺ dengesine katkısı sınırlanmaktadır (Okabe et al., 2019).

2.3. Salvage (Geri Dönüşüm) Yolu

Salvage yolu, memeli hücrelerinde NAD⁺ üretiminin ana kaynağını oluşturmaktadır. Bu yol nikotinamid (NAM), nikotinamid mononükleotid (NMN) ve nikotinamid ribozid (NR) gibi öncüllerden NAD⁺ sentezinin yeniden oluşturulmasını sağlamaktadır. Salvage yolunun hız sınırlayıcı adımı, NAM'in nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT) aracılığıyla NMN'e dönüştürülmesi ile gerçekleşmektedir. NMN, NMNAT izoenzimleri tarafından adenilleştirilerek NAD⁺ sentezini tamamlamaktadır (Rajman et al., 2018).

Yaşlanma sırasında salvage yolunun kapasitesi belirgin olarak azalmaktadır. NAMPT düzeylerindeki düşüş NMN oluşumunu sınırlamakta; aynı zamanda artan DNA hasarı nedeniyle hiperaktif hâle gelen PARP1/PARP2 enzimleri ile yaşlanma dokularında aşırı artan CD38 aktivitesi NAD⁺ rezervlerini hızla tüketmektedir (Chini et al., 2019). Bu durum salvage yolunun hem NAD⁺ üretimi

hem de NAD⁺ tüketimi açısından çift yönlü baskı altında kalmasına neden olmaktadır (Camacho-Pereira et al., 2016).

2.4. NAD⁺ Biyosentez Yollarının Yaşlanma Bağlamında Değerlendirilmesi

De novo, Preiss–Handler ve salvage yollarının tümü yaşlanma sürecinden etkilenmektedir. De novo yol inflamasyon ve QPRT azalması nedeniyle zayıflamakta; Preiss–Handler yolu NAPRT düşüşü ile işlev kaybedebilmekte; salvage yolu ise hem NAMPT azalması hem de NAD⁺ tüketiminin artması nedeniyle aşırı yük altına girmektedir. Bu çok yönlü bozulma, yaşlanan dokularda NAD⁺ seviyelerinin azalmasına, enerji üretiminin zayıflamasına ve DNA onarımı kapasitesinin düşmesine yol açmaktadır (Covarrubias et al., 2021; Fang et al., 2017).

3. NAD⁺ Katabolizması ve NAD⁺ Tüketen Enzimler

Hücrel NAD⁺ düzeyleri yalnızca biyosentez ile belirlenmemekte, aynı zamanda NAD⁺’u substrat olarak kullanan enzimlerin aktivitesi tarafından dinamik biçimde şekillenmektedir. Yaşlanma ile birlikte NAD⁺ tüketen enzimlerin aktivitesi belirgin ölçüde artmakta ve NAD⁺ rezervlerinin tükenmesine yol açmaktadır. Bu kapsamda sirtuinler, poli(ADP-riboz) polimerazlar (PARP’ler), CD38/CD157 ailesi ve çeşitli NADazlar yaşlanmaya bağlı NAD⁺ kaybının en önemli belirleyicileri olarak tanımlanmaktadır (Covarrubias et al., 2021; Gomes et al., 2013). NAD⁺ tüketiminin artması, enerji metabolizması, DNA onarım kapasitesi, mitokondriyal işlevler ve epigenetik homeostaz üzerinde kalıcı etkiler oluşturmaktadır.

3.1. Sirtuinler ve NAD⁺ Tüketimi

Sirtuinler (SIRT1–SIRT7), NAD⁺ bağımlı deasetilaz ve ADP-ribozil transferaz enzimleri olarak görev yapmakta ve metabolik yeniden programlama, mitokondriyal biyogenez, inflamasyon kontrolü ve epigenetik düzenleme gibi çok sayıda süreçte kritik roller üstlenmektedir. Bu enzimlerin katalitik mekanizması NAD⁺’a bağımlı olduğundan, NAD⁺ düzeylerindeki düşüş sirtuin aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır (Imai & Guarente, 2014). Özellikle SIRT1 ve SIRT3, yaşlanma dokularında oksidatif stres yanıtının sürdürülebilmesi için gereklidir; ancak NAD⁺ düşüşü ile birlikte bu enzimlerin etkinliği belirgin biçimde zayıflamaktadır (Verdin, 2015). Bu durum, mitokondriyal disfonksiyonun ilerlemesine, metabolik esnekliğin kaybolmasına ve yaşlanma fenotipinin derinleşmesine katkı sağlamaktadır.

3.2. PARP Ailesi ve DNA Onarımında NAD⁺ Tüketimi

PARP ailesi enzimleri, özellikle PARP1 ve PARP2, DNA hasarının algılanması ve onarım sürecinin başlatılmasında temel rol oynamaktadır. PARP1, tek zincirli DNA kırıklarını tanıdığında NAD⁺ tüketerek poli(ADP-riboz)

zincirleri sentezlemekte ve onarım faktörlerini hasar bölgesine yönlendirmektedir (Bai & Cantó, 2012). Bu süreç hücresel hayatta kalım için zorunlu olmakla birlikte yoğun NAD⁺ tüketimine yol açmaktadır. Yaşlanma ile DNA hasarının birikmesi, PARP aktivitesinin kronikleşmesine ve NAD⁺ tüketiminin sürekli artmasına neden olmaktadır. Aşırı PARP aktivasyonu NAD⁺ tükenmesine, ATP sentezinin azalmasına ve “enerji çöküşü” olarak tanımlanan patolojik bir duruma yol açabilmektedir (Gomes et al., 2013).

3.3. CD38 ve CD157: Yaşlanmada Artan NADaz Aktivitesi

CD38, memelilerde NAD⁺ tüketiminin en güçlü belirleyicilerinden biri olarak tanımlanmaktadır. NAD⁺’u yüksek hızda hidrolize eden bu enzim, aynı zamanda siklik ADP-riboz üretimi yoluyla kalsiyum sinyalizasyonunda rol almaktadır. Yaşlanmış dokularda CD38 ekspresyonunun dramatik biçimde arttığı ve bunun NAD⁺ seviyelerinde belirgin düşüslere neden olduğu gösterilmiştir (Camacho-Pereira et al., 2016; Chini et al., 2019). CD38 ekspresyonundaki bu artışın temel nedenleri arasında kronik inflamasyon, immün aktivasyon ve yaşlanmayla değişen stromal mikroçevre yer almaktadır.

CD157 ise CD38’e yapısal olarak benzemekte ancak daha düşük NADaz aktivitesi göstermektedir. Bununla birlikte bazı dokularda CD157’nin yaşlanmayla birlikte NAD⁺ tüketimine katkısının arttığı bildirilmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde yaşlanmada NAD⁺ düşüşünün en güçlü enzimatik belirleyicisinin CD38 olduğu kabul edilmektedir.

3.4. Diğer NAD⁺ Tüketen Enzimler

NAD⁺ tüketimi yalnızca sirtuinler, PARP’ler ve CD38 ile sınırlı değildir. Nöronal dokuda önemli bir NAD⁺ tüketici enzim olan Steril Alfa Motif İçeren Protein 1 (SARM1), akson dejenerasyonunun ana tetikleyicisi olarak görev yapmakta ve NAD⁺’un hızlı hidrolizi ile aksonal yıkımı başlatmaktadır (Gerdt et al., 2015). Bunun yanı sıra çeşitli ADP-ribozil transferazlar, mono-ADP-ribozilasyon yapan toksin benzeri enzimler ve NAD⁺ kullanan diğer hidrolazlar da NAD⁺ metabolizmasının katabolik yönünü oluşturmaktadır.

3.5. Yaşlanmada NAD⁺ Tüketiminin Artması ve Sonuçları

Yaşlanma ilerledikçe NAD⁺ tüketen enzimlerin toplam aktivitesi artmakta; buna karşın salvage yolunda görev alan NAMPT düzeylerinin azalması NAD⁺ biyosentezinin kapasitesini sınırlamaktadır. Bu iki faktörün birleşmesi sonucu NAD⁺ seviyelerinde belirgin bir düşüş ortaya çıkmakta, mitokondriyal fonksiyon bozulmakta, oksidatif stres artmakta ve DNA onarımı zayıflamaktadır (Covarrubias et al., 2021). Dolayısıyla NAD⁺ metabolizması yaşlanma biyokimyasının merkezinde yer alan kritik bir düzenleyici ağ hâline dönüşmektedir.

4. NAD⁺/NADH Oranı ve Redoks Homeostazi

Hücrel metabolizmanın temel belirleyicilerinden biri olan **NAD⁺/NADH oranı**, enerji dönüşümü, oksidatif fosforilasyon, glikoliz ve mitokondriyal işlev gibi çok katmanlı süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol üstlenmektedir. NAD⁺ ve NADH arasındaki denge, hücrenin redoks durumunu doğrudan yansıtan en hassas biyokimyasal göstergelerden biri olarak kabul edilmektedir. Yaşlanma ile birlikte NAD⁺ seviyelerinde meydana gelen düşüş, NAD⁺/NADH oranının bozulmasına ve buna bağlı redoks dengesizliğinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Yaku et al., 2018; Verdin, 2015).

NAD⁺/NADH oranının yüksek olması oksidatif metabolizmanın etkinliğini desteklemekte, mitokondriyal elektron taşıma zincirinin düzenli çalışmasına katkı sağlamakta ve ATP sentezini optimize etmektedir. Buna karşın oran düştüğünde, mitokondriyal elektron akışı yavaşlamakta, süperoksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi artmakta ve oksidatif stres belirginleşmektedir (Gomes et al., 2013). Bu durum yaşlanmanın temel moleküler belirleyicilerinden biri olan mitokondriyal disfonksiyona hız kazandırmaktadır.

4.1. NAD⁺/NADH Oranının Metabolik İşlevleri

Mitokondrilerde NADH, oksidatif fosforilasyon yoluyla elektron taşıma zincirine elektron sağlamaktadır. NADH'ın oksidasyonu sırasında NAD⁺ yeniden oluşmakta ve metabolik döngü devam etmektedir. Bu nedenle **yüksek NAD⁺/NADH oranı**, hücrel enerji üretiminin sürdürülebilmesi için gereklidir.

Bu oran aynı zamanda:

- glikolizin fosfofruktokinaz gibi hız sınırlayıcı enzimlerini,
- TCA döngüsünün izositrat dehidrogenaz, α -ketoglutarat dehidrogenaz gibi enzimlerini,
- yağ asidi β -oksidasyonunu,
- ketogenez ve glukoneogenez

doğrudan etkilemektedir.

Yaşlanmayla birlikte NAD⁺ düzeylerindeki düşüş metabolik akışta yavaşlamaya neden olmakta, özellikle glikoliz ve TCA döngüsünde verimsizlik ortaya çıkmaktadır. Bu durum hücrelerin enerji üretim kapasitesini azaltmakta ve mitokondriyal stresin artmasına katkıda bulunmaktadır (Rajman et al., 2018).

4.2. NAD⁺/NADH Oranı ve Oksidatif Stres

NAD⁺/NADH oranındaki bozulma oksidatif stresin temel belirleyicilerinden biri hâline gelmektedir. Oranın düşmesi ile elektron taşıma zincirinde elektron kaçakları artmakta ve ROS üretimi hızlanmaktadır.

Aynı zamanda:

- antioksidan savunma sistemlerinde görev alan sirtuinlerin (özellikle **SIRT3**) aktivitesi azalmakta,
- mitokondriyal süperoksit dismutaz (SOD2) aktivasyonu zayıflamakta,
- glutasyon döngüsünde NADPH üretimi dolaylı olarak etkilenmektedir.

Sonuç olarak hücrel oksidatif yük artmakta ve bu durum DNA hasarını, lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu artırarak yaşlanma sürecine hız kazandırmaktadır (Fang et al., 2017; Verdin, 2015).

4.3. NAD⁺/NADH Oranının Epigenetik Düzenleme ile İlişkisi

NAD⁺/NADH oranı yalnızca enerji metabolizmasını değil, aynı zamanda epigenetik düzenlemeleri de etkilemektedir. Sirtuinler NAD⁺ bağımlı histon deasetilazlar olarak görev yaptığından NAD⁺ düzeylerinin azalması epigenetik düzenleyici mekanizmaların işleyişini bozmaktadır (Imai & Guarente, 2014).

Düşük NAD⁺/NADH oranı:

- heterokromatin bütünlüğünü azaltmakta,
- DNA erişilebilirliğini değiştirmekte,
- yaşlanma ile ilişkili gen ekspresyon profillerini (SASP dahil) tetiklemektedir.

Bu nedenle NAD⁺/NADH dengesizliği, yaşlanmanın epigenetik ve transkripsiyonel yeniden programlanmasının temel sürücülerinden biri olarak görülmektedir.

4.4. NAD⁺/NADH Oranının Mitokondriyal Bütünlük Üzerindeki Rolü

Mitokondriyal biyogenez, enerji üretimi ve mitofaji gibi temel süreçler NAD⁺/NADH oranından doğrudan etkilenmektedir. NAD⁺ düşüşü SIRT1-PGC-1 α aksını zayıflatmakta; bu durum yeni mitokondri oluşumunu sınırlamakta ve yaşlanmanın karakteristik bulgusu olan mitokondriyal heterojenliği artırmaktadır (Gomes et al., 2013).

Ek olarak düşük NAD⁺/NADH oranı:

- mitofajiyi azaltmakta,
- hasarlı mitokondrilerin birikimine yol açmakta,
- hücrel enerji verimliliğini düşürmektedir.

Bu mekanizmalar yaşlanmanın hem enerji dengesizliği hem de inflamatuvar boyutunu güçlendirmektedir.

4.5. Yaşlanmada NAD⁺/NADH Oranının Bozulması

Yaşlanma sürecinde NAD⁺/NADH oranı birkaç nedenden dolayı bozulmaktadır:

- NAD⁺ tüketen enzimlerin (PARP1, CD38) aktivitesinin artması,
- NAMPT düzeylerinin azalması,
- mitokondriyal elektron taşıma zincirinin verimsizleşmesi,
- oksidatif stresin artması,
- inflamatuvar yanıtların kronikleşmesi.

Bu çok yönlü bozulma, hücrelerde metabolik esnekliğin kaybolmasına, enerji üretiminin azalmasına ve yaşlanma fenotipinin belirginleşmesine yol açmaktadır (Covarrubias et al., 2021).

5. NAD⁺ Düşüşünün Hücresel Enerji Metabolizması Üzerindeki Etkileri

NAD⁺ düzeylerindeki yaşa bağlı azalma, hücresel enerji metabolizmasının tüm bileşenlerini etkileyen çok yönlü bir metabolik bozulmaya yol açmaktadır. NAD⁺; glikoliz, trikarbonik asit (TCA) döngüsü, yağ asidi β -oksidasyonu ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon gibi enerji üretim süreçlerinde temel bir elektron taşıyıcı olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle NAD⁺ miktarında gerçekleşen düşüş, enerji dönüşümünün verimliliğini sınırlamakta ve hücresel enerji homeostazını bozmaktadır (Yaku et al., 2018; Gomes et al., 2013). Son dönemde yapılan yeni çalışmalar da NAD⁺ azalmasının yalnızca enerji metabolizmasını değil, aynı zamanda hücresel senesens, immün yanıt ve metabolik bütünlüğü de doğrudan etkilediğini göstermektedir (Chini et al., 2024; Li et al., 2024).

Yaşlanma ilerledikçe NAD⁺/NADH oranının bozulması, mitokondriyal elektron akışının yavaşlamasına, oksidatif stresin artmasına ve ATP üretim kapasitesinin azalmasına yol açmaktadır. Bu bozulmalar hücresel metabolizmanın esnekliğini kaybetmesine ve yaşlanma fenotipinin belirginleşmesine katkı sağlamaktadır (Verdin, 2015).

5.1. Glikoliz Üzerindeki Etkiler

Glikoliz yolu, NAD⁺a bağımlı olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz (GAPDH) basamağı nedeniyle NAD⁺ seviyelerindeki düşüşten doğrudan etkilenmektedir. NAD⁺ eksildiğinde bu reaksiyon yavaşlamakta, glikolizin toplam akış hızı azalmaktadır. Aynı zamanda düşük NAD⁺/NADH oranı piruvatın asetil-KoA'ya dönüşümünü sınırlandırmakta ve piruvatın laktata yönelmesine neden olmaktadır. Bu durum yaşlanan dokularda sıklıkla gözlenen:

- laktat birikimi,
- anaerobik metabolizmaya kayma,
- metabolik verimsizlik,

gibi değişiklikleri açıklamaktadır (Fang et al., 2017). Enerji gereksinimi yüksek olan kas, kardiyak ve nöronal dokularda bu bozulma daha belirgin hâle gelmektedir.

5.2. TCA Döngüsü Üzerindeki Etkiler

TCA döngüsü NAD^+ bağımlı üç temel enzim üzerinden düzenlenmektedir: izositrat dehidrogenaz, α -ketoglutarat dehidrogenaz ve malat dehidrogenaz. Bu enzimlerin aktivitesi NAD^+ düşüşü ile belirgin biçimde azalmaktadır. Sonuç olarak TCA döngüsünün akışı yavaşlamakta, ATP'nin mitokondriyal üretimi düşmektedir (Gomes et al., 2013).

TCA döngüsündeki yavaşlama:

- sitrat birikimi ve lipogenez artışı,
- mitokondriyal zar potansiyelinin zayıflaması,
- oksijen tüketimi ve oksidatif fosforilasyon veriminde düşüş

gibi sonuçlara yol açmaktadır. Bu süreç, yaşlanan dokularda gözlenen enerji eksikliğinin temel nedenlerinden biridir.

5.3. Yağ Asidi β -Oksidasyonu Üzerindeki Etkiler

Mitokondriyal β -oksidasyon reaksiyonları NAD^+ 'a bağımlı olduğu için NAD^+ düzeylerinin azalması yağ asidi oksidasyon hızını düşürmektedir (Rajman et al., 2018). Bu durum:

- yağ asidi parçalanmasının azalmasına,
- lipid damlacıklarının sitoplazmada birikmesine,
- lipotoksik stresin artmasına,
- yaşlanan karaciğer ve kasta yağlanma eğiliminin artmasına

neden olmaktadır.

Yeni çalışmalar NAD^+ 'a bağlı yağ asidi oksidasyonundaki bozulmanın diyabet, obezite ve yaşlanma ilişkili metabolik sendromlarla güçlü bağlantısı olduğunu göstermektedir (Yusri et al., 2025).

5.4. Oksidatif Fosforilasyon ve ATP Üretimi

Elektron taşıma zincirine (ETZ) NADH tarafından sağlanan elektronlar ATP sentezi için kritik önem taşımaktadır. NAD^+ eksikliği NADH üretimini

azaltmakta, ETZ'ye taşınan elektronların sayısını sınırlamakta ve oksidatif fosforilasyonun verimini düşürmektedir (Verdin, 2015).

Bu süreç sonucunda:

- ATP üretimi zayıflamakta,
- mitokondriyal ROS oluşumu artmakta,
- membran potansiyeli bozulmakta,
- mitokondriyal biyogenez azalmaktadır.

Bu metabolik bozulma, yaşlanan hücrelerde görülen enerji krizinin temelini oluşturmaktadır.

5.5. Metabolik Esnekliğin Kaybı

Metabolik esneklik hücrenin enerji ihtiyacını duruma göre karbonhidrat, yağ ve aminoasitlerden karşılayabilme kapasitesini ifade etmektedir. NAD^+ düşüşü, bu esnekliği ciddi ölçüde sınırlamaktadır. SIRT1-PGC-1 α aksının zayıflaması mitokondriyal biyogenez azaltmakta; SIRT3 aktivitesinin düşmesi oksidatif stres karşıtı savunmayı zayıflatmaktadır (Imai & Guarente, 2014).

Bu nedenle yaşlanan hücrelerde:

- oksidatif metabolizma zayıflamakta,
- glikolize bağımlılık artmakta,
- yağ asidi oksidasyonu azalmakta,
- enerji üretimi dalgalanmaları ortaya çıkmaktadır.

Bu sonuçlar, yaşlanmaya özgü metabolik kararsızlık fenotipine yol açmaktadır (Chini et al., 2024).

5.6. NAD^+ Düşüşünün Yaşlanma Fenotipine Etkileri

NAD^+ seviyelerindeki yaşa bağlı düşüş; düşük ATP üretimi, yüksek oksidatif stres, bozulmuş mitokondriyal işlev, DNA onarım kapasitesinin azalması ve hücre senesensin hızlanması gibi birçok yaşlanma belirteciye yol açmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalar, NAD^+ düzeylerinin artırılmasının yaşlanmaya bağlı metabolik bozulmaları azaltabileceğini ve bazı dokularda fonksiyonel iyileşme sağlayabileceğini göstermektedir (Chini et al., 2024; Li et al., 2024).

Dolayısıyla NAD^+ metabolizması, yaşlanmaya bağlı enerji dengesizliğinin hem nedeni hem de potansiyel tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir.

6. NAD⁺ Düşüşünün DNA Onarımı, Genetik Stabilite ve Hücresel Senesens Üzerindeki Etkileri

NAD⁺, enerji metabolizmasının merkezi bir bileşeni olmasının ötesinde, DNA onarımı, genetik stabilitenin korunması ve hücresel yaşam süresinin düzenlenmesinde kritik görevler üstlenmektedir. Özellikle NAD⁺ tüketen enzimlerin (PARP ailesi, sirtuinler ve SARM1) yaşlanma ile birlikte artan aktivitesi, NAD⁺ depolarının hızla tükenmesine yol açmakta ve DNA onarım kapasitesinin düşmesine neden olmaktadır. Bu durum, yaşlanan hücrelerde genom bütünlüğünün bozulmasına, telomer disfonksiyonuna ve kalıcı hücresel senesensin gelişmesine zemin hazırlamaktadır (Chini et al., 2024; Fang et al., 2017).

NAD⁺ seviyelerindeki azalma yalnızca DNA hasarına verilen yanıtı zayıflatmakla kalmamakta; aynı zamanda DNA hasarının birikimini hızlandırarak yaşlanmanın moleküler belirteçlerinin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Yeni çalışmalar NAD⁺ azalmasının DNA onarım yollarının tamamını etkilediğini göstermektedir: baz eksizyon tamiri (BER), nükleotid eksizyon tamiri (NER), çift zincir kırık onarımı (HR ve NHEJ) ve telomer stabilitesi NAD⁺ bağımlı enzimler tarafından düzenlenmektedir (Li et al., 2024).

6.1. PARP Aktivasyonu ve NAD⁺ Tüketimi

Poli(ADP-riboz) polimeraz 1 (PARP1), DNA tek zincir kırıkları oluştuğunda hızla aktive olan ve NAD⁺ kullanarak poli(ADP-riboz) zincirleri üreten bir tamir proteindir. PARP1 aktivitesi DNA tamiri için gereklidir; ancak yaşlanma sürecinde artmış oksidatif stres ve kronik inflamasyon nedeniyle PARP1 sürekli aktive olmakta ve NAD⁺ rezervlerini aşırı ölçüde tüketmektedir (Bai & Cantó, 2012).

Aşırı PARP1 aktivasyonu şu sonuçlara yol açmaktadır:

- NAD⁺ hızla tükenmekte,
- ATP düşmekte (çünkü NAD⁺ eksikliği glikoliz ve ETZ'yi yavaşlatmaktadır),
- DNA onarım kapasitesi azalmakta,

hücre enerji krizine girerek **PARthanatos** adı verilen PARP aşırı aktivasyonuna bağlı hücre ölümüne sürüklenmektedir.

Yaşlı dokularda NAD⁺ düşüşünün en önemli nedenlerinden biri PARP aktivitesindeki artıştır (Gomes et al., 2013).

6.2. Sirtuinlerin Aktivite Kaybı ve DNA Onarımının Zayıflaması

Sirtuin ailesi (SIRT1–SIRT7), NAD^+ bağımlı deasetilaz ve ADP-ribozilaz enzimlerinden oluşmaktadır. DNA onarımında özellikle SIRT1, SIRT6 ve SIRT7 kritik rol oynamaktadır.

NAD^+ azalması sirtuin aktivitesinin düşmesine yol açmakta ve şu sonuçlar ortaya çıkmaktadır:

SIRT1 aktivitesi azalınca:

- p53 asetillemesi artmakta $\rightarrow$ apoptoz ve senesens eğilimi yükselmektedir.
- NHEJ ve HR onarım mekanizmaları zayıflamaktadır.
- Telomer stabilitesi bozulmaktadır.

SIRT6 aktivitesi azalınca:

- baz eksizyon tamiri (BER) hızla düşmektedir.
- H3K9 ve H3K56 deasetillemesi azalmaktadır $\rightarrow$ kromatin gevşemesi artmakta $\rightarrow$ genom kararsızlığı ortaya çıkmaktadır.

SIRT7 aktivitesi azalınca:

- ribozomal DNA bütünlüğü bozulmakta,
- mitokondri—çekirdek iletişimi zayıflamaktadır.

Bu bozulmalar yaşlanan hücrelerde yüksek düzeyde DNA hasarı birikimi ile uyumludur (Imai & Guarente, 2014; Covarrubias et al., 2021).

6.3. SARM1 Aktivasyonu ve NAD^+ Tüketimi

SARM1 (Steril Alfa Motif İçeren Protein 1), özellikle nöronal akson bütünlüğünün korunmasında görev yapan ve NADaz aktivitesi olan bir enzimdir. Akson hasarı veya metabolik stres durumunda SARM1 hızla aktive olmakta ve hücre içi NAD^+ 'u doğrudan parçalayarak NAD^+ /NMN dengesini bozmaktadır.

SARM1 aktivasyonunun sonuçları şunlardır:

- NAD^+ depoları dakikalar içinde tükenmektedir.
- Mitokondriyal membran potansiyeli hızla düşmektedir.
- Aksonal dejenerasyon (Wallerian-like) gerçekleşmektedir.

2024 sonrası çalışmalar, yaşlanan beyinde SARM1 aktivitesinin arttığını ve NAD^+ azalmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir (Kolotyeva et al., 2024; Chini et al., 2024).

6.4. NAD⁺ Düşüşü ve Telomer Disfonksiyonu

Telomer stabilitesi büyük ölçüde NAD⁺ bağımlı SIRT1 ve SIRT6 tarafından düzenlenmektedir. SIRT6'nın özellikle telomerik kromatini sıkılaştırıcı etkisi, telomer bütünlüğünün ana belirleyicilerindendir.

- NAD⁺ azalması:
- telomer uçlarında DNA hasar yanıtını artırmakta,
- TRF1/TRF2 bağlanmasını azaltmakta,
- telomer kısalmasını hızlandırmakta,

telomer disfonksiyonuna bağlı senesensi tetiklemektedir.

Bu nedenle NAD⁺ düzeylerinin korunmasının telomer yaşlanması üzerinde de koruyucu bir etki oluşturduğu düşünülmektedir (Fang et al., 2017; Li et al., 2024).

6.5. NAD⁺ Eksikliği ve Hücrel Senesens

DNA hasarının birikmesi, epigenetik bozulmalar ve enerji krizinin derinleşmesi hücrel senesensin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. NAD⁺ azalması senesensi üç temel mekanizma ile hızlandırmaktadır:

1. DNA hasarı artmakta ve onarım zayıflamaktadır.
2. SIRT1/SIRT6 aktivitesinin düşmesi epigenetik stabiliteyi bozmakta ve SASP (senesens ilişkili salgısal fenotip) artmaktadır.
3. Mitokondriyal ROS üretimi yükselmekte ve inflamasyon döngüsü derinleşmektedir.

2024–2025 döneminde yayımlanan çalışmalar, NAD⁺ takviyesinin (NR, NMN, niasin türevleri) senesens belirteçlerini azalttığını ve DNA onarım kapasitesini artırdığını göstermektedir (Chini et al., 2024; Yusri et al., 2025).

7. NAD⁺ Artırıcı Stratejiler: Prekürsörler, Enzim İnhibitörleri ve Yaşam Tarzı Müdahaleleri

NAD⁺ düzeylerinin yaşlanmayla birlikte azalması, enerji metabolizması, DNA onarımı, immün yanıt ve nöroprotektif mekanizmalar gibi çok sayıda temel biyolojik süreci olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle NAD⁺ düzeylerini restore etmeye yönelik stratejiler, son yıllarda hem preklinal hem klinik araştırmalarda önemli bir odak noktası hâline gelmiştir. NAD⁺ artışı üç ana mekanizma ile sağlanmaktadır: **prekürsörlerin takviyesi**, **NAD⁺ tüketen enzimlerin inhibisyonu** ve **yaşam tarzı modifikasyonları**. Son dönem insan çalışmalarında bu stratejilerin dokular arası NAD⁺ biyoyararlanımı, mitokondriyal fonksiyon ve inflamasyon üzerinde anlamlı faydalar sağladığı gösterilmektedir (Nanga et al., 2024; Sharma et al., 2022).

7.1. NAD⁺ Prekürsörleri: NR, NMN ve Niasin Türevleri

Nikotinamid ribozid (NR) ve nikotinamid mononükleotid (NMN), salvage yolunu kullanarak NAD⁺ seviyelerini yükselten en güçlü biyolojik prekürsörlerdir. NR, hücre içinde NR kinaz aracılığıyla NMN'e fosforile edilmekte ve NMNAT enzimi tarafından NAD⁺ üretimine yönlendirilmektedir. İnsanlarda yapılan güncel bir manyetik rezonans spektroskopisi çalışması, tek doz NR takviyesinin bile **beyin NAD⁺ seviyelerini akut olarak artırdığını** göstermektedir (Nanga et al., 2024). Bu bulgu, NR'nin sadece periferik dokularda değil, merkezi sinir sistemi metabolizmasında da etkili olduğunu doğrulamaktadır.

NMN, özellikle karaciğer, kas ve damar endotelinde NAD⁺ sentezini artırmaktadır. Plasebo kontrollü güncel bir insan çalışması, NMN takviyesinin **kas insülin duyarlılığını ve aerobik kapasiteyi artırdığını** göstermiştir (Liao et al., 2022). NMN ayrıca mitokondriyal biyogenezi artırmakta, yağ asidi oksidasyonunu desteklemekte ve yaşlanmayla ilişkili inflamasyonu azaltmaktadır.

Niasin (nikotinik asit) ve nikotinamid (NAM) gibi vitamin B3 türevleri de NAD⁺ prekürsörleridir. Ancak yüksek doz NAM, PARP ve sirtuin enzimlerini inhibe edebildiğinden klinik kullanımda dikkatli doz yönetimi gerekmektedir.

7.2. CD38 İnhibitörleri

CD38, yaşlanan dokularda NAD⁺ tüketiminin ana belirleyicisidir ve NAD⁺'u ADP-riboz ve nikotinamide parçalayan güçlü bir NADaz olarak görev yapmaktadır. CD38 ekspresyonunun inflamasyon ve yaşlanma ile arttığı bilinmektedir. 2023 yılında yayınlanan bir çalışma, CD38'in karaciğerde NAD⁺ tüketimini artırarak **alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) ilerlemesinde merkezi bir role sahip olduğunu** göstermektedir (Dong et al., 2023).

CD38 inhibisyonuna yönelik stratejiler NAD⁺ düzeylerini belirgin şekilde yükseltmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada, CD38 inhibitörü 78c'nin NAD⁺ seviyelerini artırdığı, kas fonksiyonunu iyileştirdiği ve **yaşam süresini uzattığı** gösterilmiştir (Peclat et al., 2022). Ayrıca flavonoidler (apigenin, quercetin) gibi doğal bileşiklerin de CD38'i inhibe ederek NAD⁺ homeostazını desteklediği bildirilmektedir (Sharma et al., 2022).

7.3. PARP İnhibitörleri: NAD⁺ Tasarrufu ve DNA Onarımı Dengesi

PARP1, DNA tek zincir kırıklarını onarmak için NAD⁺ tüketen bir enzimdir. Yaşlanmayla birlikte oksidatif DNA hasarının artması PARP aktivasyonunu güçlendirmekte ve NAD⁺ depolarını hızla tüketmektedir. PARP inhibitörleri (örneğin veliparib, olaparib) NAD⁺ tüketimini azaltarak enerji homeostazını

iyileştirebilmektedir. Ancak DNA onarımının baskılanması nedeniyle bu stratejinin uzun dönem etkileri dikkatle değerlendirilmelidir.

Yaşlanan dokularda PARP aktivitesinin aşırı artışının NAD^+ düşüşünü hızlandırdığı gösterilmiştir (Massudi et al., 2012). Bu nedenle PARP inhibisyonu, NAD^+ tasarrufu sağlayan tamamlayıcı bir yöntem olarak değerlendirilmektedir.

7.4. SARM1 İnhibisyonu ve Nöronal NAD^+ Korunumu

SARM1, özellikle nöronlarda NAD^+ 'u hızla parçalayan güçlü bir NADazdır ve aksonal dejenerasyonun merkezi tetikleyicisidir. 2022'de yayımlanan bir çalışma, **SARM1'in farmakolojik inhibisyonunun aksonal bütünlüğü koruduğunu** ve NAD^+ tükenmesini engellediğini göstermektedir (Bratkowski et al., 2022).

Bu yaklaşım nörodejeneratif hastalıklarda NAD^+ korunumu için gelecek vadeden bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

7.5. Egzersiz, Diyet ve Yaşam Tarzı Müdahaleleri

7.5.1. Egzersiz

Dayanıklılık egzersizlerinin NAMPT aktivitesini artırdığı ve NAD^+ biyosentezini güçlendirdiği bilinmektedir. İnsan çalışmalarında düzenli egzersizin iskelet kasında **NAD^+/NADH oranını yükselttiği** gösterilmiştir (Costford et al., 2022).

7.5.2. Kalori kısıtlaması ve aralıklı oruç

Kalori kısıtlaması, NAD^+ biyosentezinde hız sınırlayıcı enzim olan **NAMPT ekspresyonunu artırmakta**, sirtuin aktivitesini güçlendirmekte ve mitokondriyal verimi artırmaktadır (Canto et al., 2015).

7.5.3. Sirkadiyen Ritim Uyumu

Sirkadiyen ritim, NAD^+ biyosentezinin ana enzimlerinden biri olan **NAMPT'nin** ekspresyonunu doğrudan düzenlemektedir. **BMAL1-CLOCK** saat kompleksinin NAMPT transkripsiyonunu ritmik olarak kontrol ettiği, bunun sonucunda NAD^+ düzeylerinin 24 saatlik döngü boyunca dalgalandığı gösterilmektedir (Ramsey et al., 2009). Bu mekanizma, NAD^+ döngüsü ile sirkadiyen saat arasında çift yönlü bir geri besleme oluşturmakta; NAD^+ miktarı arttığında SIRT1 aktivitesi yükselmekte, SIRT1 ise BMAL1'i deasetile ederek saat döngüsünü yeniden düzenlemektedir (Peek et al., 2013).

Uyku bozuklukları, vardiyalı çalışma ve kronik uyku yoksunluğu bu döngüyü bozarak NAD^+ düzeylerinin azalmasına yol açmaktadır. Hayvan modellerinde uyku yoksunluğunun **NAD^+ seviyelerini düşürdüğü**, enerji metabolizması ile ilişkili genlerin ifadesini değiştirdiği ve oksidatif stresi artırdığı gösterilmiştir (Kim et al., 2018). Bu nedenle sirkadiyen ritim uyumu, NAD^+ homeostazının korunması açısından temel bir yaşam tarzı stratejisi olarak değerlendirilmektedir.

7.5.4. Bitkisel Polifenoller

Doğal polifenoller, NAD^+ bağımlı deasetilaz olan **SIRT1** üzerinde güçlü aktivatör etkilere sahiptir. **Resveratrol**, SIRT1'i allosterik mekanizma ile aktive ederek hücrel NAD^+ sinyalini güçlendirmekte, mitokondriyal fonksiyonu desteklemekte ve inflamasyonu azaltmaktadır (Baur & Sinclair, 2006). Daha ileri çalışmalar, resveratrol ve benzeri stilbenlerin SIRT1'i hedef alarak metabolik stres yanıtlarını düzenlediğini ve yaşlanma ilişkili süreçleri yavaşlattığını göstermektedir (Hubbard et al., 2013).

Pterostilben, yapısal olarak resveratrole benzemekle birlikte daha yüksek biyoyararlanım ve daha güçlü SIRT1 aktivasyonu göstermektedir. Bu nedenle pterostilben, NAD^+ -SIRT1 eksenini modüle eden potansiyel bir nutrasetik olarak dikkat çekmektedir (Rimando et al., 2002). Bitkisel polifenollerin düzenli alımı, hem antioksidan özellikleri hem de SIRT1'i aktive edici etkileri sayesinde NAD^+ sinyalini destekleyen tamamlayıcı bir yaşam tarzı yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir.

8. NAD^+ Hedefli Tedaviler: Klinik ve Translasyonel Yaklaşımlar

NAD^+ düzeylerindeki yaşa bağlı azalma, enerji metabolizması, mitokondriyal fonksiyon ve inflamasyon üzerinde belirgin bozulmalara yol açmaktadır. Bu nedenle NAD^+ artırmaya yönelik stratejiler, yaşlanma biyolojisinde önemli bir terapötik hedef hâline gelmektedir.

Nikotinamid ribozid (NR), salvage yolunu kullanarak NAD^+ sentezini artıran bir prekürsördür. Güncel bir in vivo manyetik rezonans çalışması, **akut NR takviyesinin insan beyinde NAD^+ düzeylerini anlamlı şekilde artırdığını** göstermektedir (Nanga ve ark., 2024). Bu bulgu, NAD^+ takviyelerinin yalnızca periferik metabolizma üzerinde değil, merkezi sinir sistemi üzerinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

NAD^+ düzeyini artırmanın bir diğer yolu, NAD^+ 'u parçalayan enzimlerin inhibisyonudur. CD38, yaşlanan dokularda NAD^+ tüketimini belirgin şekilde artıran başlıca NADazlardan biridir. Deneysel modellerde **CD38 inhibitörü 78c**, NAD^+ düzeylerini yükseltmiş, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirmiş ve yaşlanan farelerde sağlık süresini ve yaşam süresini artırmıştır (Peclat ve ark., 2022). Ayrıca CD38'in karaciğer yağlanması patogeneğinde NAD^+ tüketimini artırarak metabolik bozulmayı şiddetlendirdiği gösterilmiştir (Dong ve ark., 2023).

Bu veriler, NAD^+ prekürsörleri ve CD38 inhibitörlerinin, yaşlanmayla ilişkili metabolik bozukluklar ve karaciğer yağlanması gibi durumlar için güçlü translasyonel adaylar olduğunu göstermektedir.

9. NAD⁺ Metabolizmasının Yaşlanma Araştırmalarındaki Geleceği

NAD⁺ metabolizmasının yaşlanma üzerindeki etkilerine ilişkin kanıtlar arttıkça, bu alandaki araştırmalar üç ana eksenle ilerlemektedir:

1. **Daha hassas NAD⁺ ölçüm ve görüntüleme teknikleri:**
İnsan beyninde NR takviyesine yanıt olarak NAD⁺ düzeylerindeki artışın non-invazif olarak gösterilebilmesi (Nanga ve ark., 2024), dokuya özgü NAD⁺ dinamiklerinin gelecekte daha ayrıntılı ortaya konulabileceğini göstermektedir.
2. **NAD⁺ tüketen enzimlerin hedeflenmesi:**
CD38'in hem yaşlanma ile ilişkili NAD⁺ düşüşünde hem de metabolik karaciğer hastalıklarında kritik bir rol üstlendiği; CD38 inhibitörlerinin ise NAD⁺ düzeyini ve metabolik profili iyileştirebildiği gösterilmektedir (Peclat ve ark., 2022; Dong ve ark., 2023). Bu durum, NAD⁺ metabolizmasının yalnızca destekleyici bir yolak değil, doğrudan terapötik hedef olduğunu ortaya koymaktadır.
3. **Kombinasyon yaklaşımları:**
Gelecekte NAD⁺ prekürsörlerinin CD38 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığı kombine protokoller, hem NAD⁺ sentezini artırma hem de tüketimi sınırlama açısından daha güçlü bir etki potansiyeli taşımaktadır.

10. Sonuç

NAD⁺, enerji üretimi, mitokondriyal fonksiyon, redoks dengesi ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde merkezi bir molekül olarak yaşlanma biyolojisinin odağında yer almaktadır. Yaşlanma sürecinde NAD⁺ düzeylerindeki azalma, metabolik ve yapısal bozulmaların önemli bir bileşeni olarak görülmektedir.

Güncel klinik ve deneysel veriler, NR gibi NAD⁺ prekürsörlerinin insanlarda NAD⁺ düzeylerini artırabildiğini (Nanga ve ark., 2024) ve CD38 inhibitörlerinin NAD⁺ tüketimini sınırlayarak hem metabolik profili hem de yaşlanma fenotipini iyileştirebildiğini göstermektedir (Peclat ve ark., 2022; Dong ve ark., 2023). Bu nedenle NAD⁺ metabolizmasının hedeflenmesi, sağlıklı yaşlanma, metabolik dayanıklılık ve karaciğer başta olmak üzere çeşitli organların fonksiyonel bütünlüğünün korunmasında umut verici bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKÇA

- Baur, J. A., & Sinclair, D. A. (2006). Therapeutic potential of resveratrol: Activation of SIRT1 and effects on aging. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(6), 493–506. <https://doi.org/10.1038/nrd2060>
- Rimando, A. M., Kalt, W., Magee, J. B., et al. (2002). Pterostilbene is a natural SIRT1 activator found in blueberries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(12), 3453–3457. <https://doi.org/10.1021/jf011556p>
- Ramsey, K. M., Yoshino, J., Brace, C. S., et al. (2009). Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science*, 324(5927), 651–654. <https://doi.org/10.1126/science.1171641>
- Houtkooper, R. H., Cantó, C., Wanders, R. J., & Auwerx, J. (2010). The secret life of NAD⁺: An old metabolite controlling new metabolic signaling pathways. *Endocrine Reviews*, 31(2), 194–223. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0026>
- Bai, P., & Cantó, C. (2012). The role of PARP-1 and PARP-2 enzymes in metabolic regulation and disease. *Cell Metabolism*, 16(3), 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.06.016>
- Massudi, H., et al. (2012). Age-associated changes in oxidative stress and NAD⁺ metabolism. *Biogerontology*, 13, 533–541. <https://doi.org/10.1007/s10522-012-9390-2>
- Gomes, A. P., Price, N. L., Ling, A. J. Y., Moslehi, J. J., Montgomery, M. K., Rajman, L., ... Sinclair, D. A. (2013). Declining NAD⁺ induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear–mitochondrial communication during aging. *Cell*, 155(7), 1624–1638. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.037>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Peek, C. B., Affinati, A. H., Ramsey, K. M., et al. (2013). NAD⁺ controls the circadian clock through the SIRT1–BMAL1 axis. *Science*, 342(6161), 1243417. <https://doi.org/10.1126/science.1243417>
- Hubbard, B. P., Gomes, A. P., Dai, H., et al. (2013). Evidence for a common mechanism of SIRT1 regulation by allosteric activators. *Science*, 339(6124), 1216–1219. <https://doi.org/10.1126/science.1231097>
- Imai, S., & Guarente, L. (2014). NAD⁺ and sirtuins in aging and disease. *Trends in Cell Biology*, 24(8), 464–471. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.04.002>
- Cantó, C., Menzies, K. J., & Auwerx, J. (2015). NAD⁺ metabolism and energy homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 1852, 1133–1147. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.08.012>

- Gerdtts, J., Brace, E. J., Sasaki, Y., DiAntonio, A., & Milbrandt, J. (2015). SARM1 activation triggers axon degeneration locally via NAD⁺ destruction. *Science*, 348(6233), 453–457. <https://doi.org/10.1126/science.1258366>
- Verdin, E. (2015). NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science*, 350(6265), 1208–1213. <https://doi.org/10.1126/science.aac4854>
- Fang, E. F., Lautrup, S., Hou, Y., Demarest, T. G., Croteau, D. L., Mattson, M. P., & Bohr, V. A. (2017). NAD⁺ in aging: Molecular mechanisms and translational implications. *Trends in Molecular Medicine*, 23(10), 899–916. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.08.001>
- Rajman, L., Chwalek, K., & Sinclair, D. A. (2018). Therapeutic potential of NAD⁺-boosting molecules: The in vivo evidence. *Cell Metabolism*, 27(3), 529–547. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.02.011>
- Yaku, K., Okabe, K., & Nakagawa, T. (2018). NAD metabolism: Implications in aging and longevity. *Ageing Research Reviews*, 47, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.05.006>
- Dollerup, O. L., et al. (2018). Nicotinamide riboside increases NAD⁺ levels in humans in vivo. *Nature Communications*, 9, 1286. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03421-7>
- Kim, T. W., Jeong, J. H., Hong, S. C., et al. (2018). Sleep deprivation reduces NAD⁺ levels and alters metabolic gene expression in mice. *Scientific Reports*, 8, 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20644-4>
- Chini, C. C. S., Tarragó, M. G., & Chini, E. N. (2019). NAD and the aging process: Role in life, death and everything in between. *Current Opinion in Cell Biology*, 57, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2018.12.001>
- Chini, C. C. S., Hogan, K. A., Warner, G. M., Tarragó, M. G., & Chini, E. N. (2019). The NAD World 2.0: The interdependence of NAD⁺ synthesis and consumption pathways. *Cell Metabolism*, 29(3), 478–496. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.006>
- Okabe, K., Yaku, K., Tobe, K., & Nakagawa, T. (2019). Implications of altered NAD metabolism in metabolic diseases. *Journal of Biomedical Science*, 26, 34. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0527-8>
- Covarrubias, A. J., Perrone, R., Grozio, A., & Verdin, E. (2021). NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22(2), 119–141. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00313-x>
- Sharma, C., Dutta, D., et al. (2022). Emerging role of nicotinamide riboside in health and aging biology. *Nutrients*, 14(19), 3889. <https://doi.org/10.3390/nu14193889>

- Peclat, T. R., et al. (2022). CD38 inhibitor 78c increases mice lifespan and healthspan in naturally aged animals. *Aging Cell*, 21, e13589. <https://doi.org/10.1111/accel.13589>
- Costford, S. R., Brouwers, B., Hopf, M. E., et al. (2022). Exercise training increases NAMPT-mediated NAD biosynthesis. *Journal of Physiology*, 600, 963–978. <https://doi.org/10.1113/JP282170>
- Liao, B., Zhao, Y., et al. (2022). NMN supplementation improves muscle insulin sensitivity. *Aging Cell*, 21, e13578. <https://doi.org/10.1111/accel.13578>
- Bratkowski, M., Xie, T., et al. (2022). SARM1 inhibition protects against axon degeneration. *Science Advances*, 8, eabm3779. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm3779>
- Dong, M., Luo, S., Chen, M., et al. (2023). Mechanism of CD38 via NAD⁺ in NAFLD. *International Journal of Medical Sciences*, 20, 262–274. <https://doi.org/10.7150/ijms.81381>
- Chini, C. C. S., Cordeiro, H. S., Tran, N. L. K., & Chini, E. N. (2024). NAD metabolism: Role in senescence regulation and aging. *Aging Cell*, 23(1), e13920. <https://doi.org/10.1111/accel.13920>
- Kolotyeva, N. A., et al. (2024). Deregulation of NAD⁺ metabolism in brain cells. *Biomolecules*, 14(12), 1556. <https://doi.org/10.3390/biom14121556>

BÖLÜM 18

TCA Metabolitleri: Mitokondriden Hücresel Mikro-Nişe Uzanan Yeni Bir Parakrin Sinyal Ağı

Duygu Eryavuz Onmaz¹

¹ Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bandırma, Türkiye, ORCID: 0000-0001-8564-1824

1. GİRİŞ

Hücre metabolizması uzun yıllar boyunca yalnızca enerji üretiminin sürdürülmesi ve biyosentetik ara maddelerin temini bağlamında ele alınmıştır. Ancak son dönemde yapılan çalışmalar, özellikle mitokondri kaynaklı trikarboksilik asit (TCA) döngüsü ara ürünlerinin hücresel iletişimde beklenmedik derecede aktif roller üstlendiğini göstermektedir. Bu yeni bakış açısına göre mitokondri, yalnızca hücre içi metabolizmanın düzenlendiği bir enerji organeli değil; aynı zamanda çevre hücrelerle sinyal alışverişi yapan dinamik bir iletişim merkezidir.

Bu iletişim, özellikle TCA döngüsü ara ürünlerinin hücre dışına taşınmasıyla gerçekleşmektedir. Örneğin, sitrat, süksinat ve fumarat gibi metabolitlerin yalnızca metabolik reaksiyonların ara maddesi olmadığı; aynı zamanda hücresel mikro-nişi şekillendiren parakrin sinyal molekülleri olarak hareket ettikleri gösterilmiştir (He et al., 2004; Tannahill et al., 2013). Bu durum, metabolitlerin klasik “yakıt” işlevlerinden çıkarak kompleks biyolojik süreçleri yöneten kimyasal habercilere dönüşmesi anlamına gelmektedir.

Mikro-niş (micro-niche), bir hücrenin yaşadığı yakın çevredeki biyokimyasal, mekanik ve hücresel etkenler bütünüdür. Bu ortam; oksijen miktarı, pH dengesi, besin düzeyi, stromal hücreler, immün hücreler, ekstrasellüler matriks bileşenleri ve salgılanan metabolitler tarafından şekillenir. Kanserde bu yapı “tümör mikro-çevresi” olarak tanımlanmakta ve tümörün agresifliği, metastaz potansiyeli ve tedaviye yanıtının belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Güncel araştırmalar ise mikro-nişin yalnızca proteinler ve sitokinlerle değil, aynı zamanda mitokondri kaynaklı metabolitlerle de yeniden programlandığını göstermektedir (Martínez-Reyes & Chandel, 2020).

Süksinat bunun en bilinen örneklerinden biridir. Hücre dışına taşındığında SUCNR1 (GPR91) reseptörünü aktive eden süksinat; inflamatuvar yanıtı artırmakta, makrofaj polarizasyonunu değiştirmekte ve tümör dokusunda anjiyogenezi teşvik etmektedir (Tannahill et al., 2013; Littlewood-Evans et al., 2016). Benzer şekilde fumaratın birikimi, α -ketoglutarat bağımlı diojenazların inhibisyonu yoluyla epigenetik değişiklikleri başlatmakta ve çevre hücrelerin gen ekspresyon profillerini kalıcı şekilde yeniden şekillendirmektedir (Sciacovelli & Frezza, 2016). Bu tip metabolik-epigenetik sinyal aksları, hücreler arası iletişimin metabolit tabanlı boyutunu ortaya koyarak, yeni bir biyolojik kavramın — metabolit parakrin sinyalleme — doğmasına yol açmıştır.

Bu bölümün amacı, TCA döngüsünün ara ürünlerinin mitokondriden hücre dışına nasıl salındığını, mikro-nişte hangi hücresel hedefleri etkilediğini ve kanser, immün modülasyon ve yaşlanma süreçlerinde nasıl kritik roller

üstlendiğini kapsamlı biçimde ele almaktır. Artan kanıtlar, TCA metabolitlerinin yalnızca hücre içi metabolizmanın değil, aynı zamanda doku düzeyinde mikro-çevre mimarisinin ana düzenleyicileri olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bilgiler, özellikle tümör biyolojisi, immün mikro-çevre ve yaşlanma biyokimyası alanlarında yeni tedavi hedefleri geliştirilmesine önemli katkılar sağlayabilir.

2. TCA Ara Ürünlerinin Biyokimyasal Temelleri ve Parakrin Sinyal Potansiyeli

Trikarboksilik asit (TCA) döngüsü, hücresel enerji üretimi ve redoks dengesi açısından merkezi bir biyokimyasal yolak olmakla birlikte, güncel çalışmalar bu döngünün bazı ara ürünlerinin hücre dışı mikro-nişte aktif parakrin sinyal molekülleri olarak görev alabildiğini göstermektedir. Bu bağlamda TCA metabolitleri, yalnızca mitokondri içinde gerçekleşen oksidatif metabolizmanın ara maddeleri değil; aynı zamanda immün hücre fonksiyonlarını, stromal hücre davranışını, epigenetik düzenlemeleri ve tümör progresyonunu etkileyebilen metabolik haberciler olarak ortaya çıkmaktadır (Lanzetti et al., 2024; Chen et al., 2024). Bu bölümde özellikle üç temel metabolite — süksinat, fumarat ve α -ketoglutarat — odaklanılmakta ve bu moleküllerin hücresel mikro-nişteki sinyalleyici rollerinin moleküler temelleri ele alınmaktadır.

2.1. Süksinat: Reseptör-Aracılı Parakrin Enflamasyonun Ana Taşıyıcısı

Süksinatın parakrin işlevi, onu diğer TCA ara ürünlerinden belirgin şekilde ayırmaktadır. Süksinat, SUCNR1 (GPR91) isimli özgün bir reseptöre bağlanabilen tek TCA metabolitidir. Hücresel stres, hipoksi, inflamasyon veya mitokondriyal disfonksiyon durumlarında süksinat düzeyleri yükselmekte ve süksinat hücre dışına taşınabilmektedir. SUCNR1 aktivasyonu, makrofajlarda HIF-1 α stabilizasyonunu artırmakta, inflamatuvar sitokin üretimini tetiklemekte ve pro-enflamatuvar fenotipin sürdürülmesine katkı sağlamaktadır (Verma et al., 2025).

Süksinat ayrıca endotel hücreleri, fibroblastlar ve dendritik hücreler üzerinde de etkili olabilmektedir. Tümör mikro-çevresinde yüksek süksinat seviyeleri;

- anjiyogenezi artırabilmekte,
- immün hücre infiltrasyonunu değiştirebilmekte,
- eksuda oluşumunu hızlandırabilmekte,
- M1/M2 makrofaj polarizasyon dengesi üzerinde güçlü etkiler oluşturabilmektedir (Wang et al., 2023).

Tüm bu bulgular süksinatı mikro-nişte pro-tümöral yeniden yapılanmayı teşvik eden merkezi bir metabolit hâline getirmektedir.

2.2. Fumarat: Epigenetik Baskılanmanın Metabolik Tetikleyicisi

Fumarat, SUCNR1 gibi bir yüzey reseptörüne bağlanmamakla birlikte, hücre dışı mikro-nişte epigenetik düzeyde parakrin sinyal oluşturabilen bir moleküldür. Bunun temel nedeni, fumaratın α -ketoglutarat ile rekabet ederek α -KG bağımlı TET DNA demetilazları ve JmJc histon demetilazlarını inhibe etmesidir (Lanzetti et al., 2024). Bu inhibisyon, hem kanser hücrelerinde hem çevredeki immün hücrelerde genetik hafızayı değiştirerek uzun süreli epigenetik baskıya yol açabilmektedir.

Cheng ve ark. (2023), kanser hücresinden salınan fumaratın T-hücre reseptör (TCR) sinyal iletimini baskıladığını, T-hücresi proliferasyonunu zayıflattığını ve tümörün immün sistemden kaçmasına olanak sağladığını ortaya koymuştur. Fumaratın bu etkisi, mikro-nişte anti-tümör immün yanıtın epigenetik olarak susturulmasına aracılık etmektedir.

Bu nedenle fumarat, mikro-nişte parakrin baskılama yapan epigenetik bir onkometabolit olarak değerlendirilmektedir.

2.3. α -Ketoglutarat: Epigenetik Aktivasyonun Parakrin Destekçisi

α -Ketoglutarat (α -KG), fumaratın tam karşıtı etkiler göstermektedir. α -KG, TET ve JmJc ailesi enzimlerin çalışması için zorunlu bir kofaktördür ve α -KG düzeylerinin artması bu enzimlerin aktivasyonunu desteklemektedir. Bu durum DNA ve histon demetilasyonunu artırarak epigenetik açılmaya yol açmaktadır (Chen et al., 2024).

α -KG'nin parakrin etkileri özellikle immün hücrelerde önemli görünmektedir. Tümör mikro-çevresine α -KG taşınımı;

- T-hücresi farklılaşmasını destekleyebilmekte,
- CD8+ T-hücresi fonksiyonlarını güçlendirebilmekte,
- inflamatuvar yanıtı kontrol edebilmekte,
- immün supresif stromanın baskısını azaltabilmektedir (Wang et al., 2023).

Bu nedenle α -KG, mikro-nişte immün aktivasyonu destekleyen ve epigenetik açılmayı tetikleyen parakrin bir metabolit olarak tanımlanmaktadır.

2.4. Mitokondri–Mikro-Niş Arası Metabolit Akışının Ortak Özellikleri

Her ne kadar süksinat, fumarat ve α -KG farklı moleküler mekanizmalar üzerinden işlev görüyor olsa da, üç metabolit de mikro-nişi yeniden yapılandırabilen uzak etkili metabolik sinyaller üretmektedir. Bu ortak etkiler aşağıdaki başlıklarda özetlenmektedir:

(1) Mikro-nişin immün topluluğunu yeniden programlama

- Süksinat → inflamasyonu ve M2 polarizasyonunu artırmaktadır.
- Fumarat → TCR sinyalini baskılayarak immün kaçışa yol açmaktadır.
- α -KG → T-hücre fonksiyonlarını desteklemektedir.

(2) Epigenetik yeniden modelleme

- Fumarat → epigenetik sessizleşme oluşturabilmektedir.
- α -KG → epigenetik açılmayı desteklemektedir.
- Süksinat → HIF-1 aracılığıyla transkripsiyonel yeniden yapılanmayı tetikleyebilmektedir.

(3) Kanser progresyonunda mikro-niş mimarisinin değiştirilmesi

- Stromal hücre aktivasyonu
- Anjiyogenez
- Fibroblast yeniden programlanması
- İmmün kaçış mekanizmaları

Bu bulgular üç metabolitin birlikte, mikro-nişte çok katmanlı bir metabolik parakrin sinyal ağı oluşturduğunu göstermektedir.

3. Mitokondriden Mikro-Nişe Metabolit Akışı: Taşınma Mekanizmaları ve Moleküler Dinamikler

Mitokondri, klasik olarak oksidatif fosforilasyon ve ATP üretiminin merkezi olarak değerlendirilmekle birlikte, güncel çalışmalar bu organelin hücre dışı mikro-niş ile **aktif metabolit alışverişi** yapabilen dinamik bir iletişim platformu olduğunu göstermektedir (Chen et al., 2024). TCA döngüsü ara ürünlerinin — özellikle süksinat, fumarat ve α -ketoglutaratın — hücre dışına taşınması, mikro-nişte parakrin sinyal üretiminin temelini oluşturmaktadır. Bu bölümde, söz konusu metabolitlerin hücre dışına geçişini mümkün kılan **taşıma kanalları, eksozomal yollar, mitokondriyal geçirgenlik mekanizmaları** ve **mikro-çevre koşullarının** belirleyici rolü kapsamlı şekilde ele alınmaktadır.

3.1. Plazma Membranı Taşıyıcıları: Monokarboksilat ve Dikarbonat Transport Sistemleri

TCA ara ürünlerinin en önemli çıkış yollarından biri plazma membranında yer alan taşıyıcı proteinlerdir. Bu taşıyıcılar, metabolitlerin hücre içi birikim durumuna, pH değişimlerine ve redoks dengesine cevap verecek biçimde çalışmaktadır.

3.1.1. Monokarboksilat taşıyıcıları (MCT1–MCT4)

MCT ailesi başta laktat taşınmasıyla ilişkilendirilse de, süksinat ve α -ketoglutaratın proton-bağımlı taşınmasında da görev alabildiği gösterilmiştir. Özellikle MCT1'in tümör hücrelerinde aşırı ekspresyonu, metabolit akışının mikro-niş yönünde artmasına katkı sağlamaktadır (Wang et al., 2023).

3.1.2. Sodyum-bağımlı dikarbonat taşıyıcıları (SLC13A3, SLC13A5)

Dikarbonat taşıyıcıları, süksinat ve fumarat gibi iki karboksil grubu taşıyan TCA ara ürünlerinin taşınmasında kritik öneme sahiptir. Kanser hücrelerinde SLC13A5 ekspresyonunun artması, özellikle süksinatın hücre dışına çıkışını kolaylaştırabilmektedir (Verma et al., 2025). Bu taşıyıcılar aynı zamanda immün hücrelerde metabolit alımına aracılık ederek mikro-nişte çift yönlü metabolit akışı oluşturur.

3.2. Eksozom ve Mikroveziküller Aracılığıyla Metabolit Transferi

Metabolitlerin hücre dışına taşınmasında **eksozomlar**, klasik taşıyıcıların ötesinde çok önemli bir yolak olarak tanımlanmaktadır. Eksozomlar, tümör mikro-çevresinde uzun menzilli metabolit taşınımı için kritik öneme sahiptir.

3.2.1. Eksozomal metabolit paketlenmesi

Mitokondriyal stres, ROS artışı ve TCA döngüsü blokajı gibi durumlar eksozomal içerik profilini değiştirmektedir. Süksinat ve fumaratın eksozomlara paketlenildiği ve stromal hücrelere taşındığı gösterilmiştir (Chen et al., 2024). Bu yolak sayesinde metabolitler, reseptör bağımlı veya bağımsız şekilde, uzak hücrelerde epigenetik ve inflamatuvar yanıtları tetikleyebilmektedir.

3.2.2. Fibroblastlar ve immün hücrelere yönlendirilmiş metabolit transferi

Kanser hücrelerinden gelen eksozomlar, fibroblastlarda metabolik yeniden programlamayı tetikleyebilmekte, immün hücrelerde ise baskılayıcı fenotipin sürdürülmesine katkı sağlayabilmektedir (Wang et al., 2023). Bu durum özellikle fumaratın **epigenetik parakrin baskılayıcı** rolünü güçlendirmektedir.

3.3. Mitokondriyal Permeabilite Geçiş ve Pasif Difüzyon Mekanizmaları

Mitokondriyal dış membran geçişini belirleyen faktörler, metabolitlerin hücre dışına taşınması için kritik eşik noktalarıdır.

3.3.1. VDAC (Voltage-Dependent Anion Channel)

VDAC kanalları, mitokondri dış membranında metabolit giriş-çıkışının ana düzenleyicisidir. Süksinat ve α -KG'nin VDAC üzerinden sitozole geçtiği ve

mitokondriyal stres durumunda bu akışın hızlandığı bildirilmektedir (Lanzetti et al., 2024).

3.3.2. Mitochondrial permeability transition pore (mPTP)

Hipoksi, ROS ve kalsiyum yüklenmesi mPTP'nin açık kalma süresini artırarak TCA metabolitlerinin sitozole kaçışını hızlandırmaktadır. Özellikle hipoksik tümörlerde süksinat birikimi mPTP aktivasyonu ile birleşerek **yüksek süksinat çıkışı** oluşturabilmektedir (Chen et al., 2024).

3.4. Mikro-Çevre Koşullarının Metabolit Taşınımına Etkisi

TCA ara ürünlerinin mikro-niçe taşınması çevresel koşullarla doğrudan ilişkilidir.

3.4.1. Hipoksi

Hipoksik bölgelerde süksinat dehidrogenaz geri basıncı nedeniyle süksinat birikmekte ve hücre dışına taşınmaktadır. Bu durum HIF-1 α aktivasyonu ile birleşerek pro-enflamatuvar parakrin döngüyü güçlendirmektedir (Verma et al., 2025).

3.4.2. Asidik mikro-niş

Düşük pH, MCT ve dikarbonat taşıyıcılarının aktivitesini artırarak proton-bağımlı süksinat taşınımını kolaylaştırmaktadır (Wang et al., 2023).

3.4.3. Stromal-immün hücre yoğunluğu

Fibroblast ve makrofaj yoğunluğunun fazla olduğu mikro-nişlerde eksozomal metabolit alımı belirgin biçimde artmaktadır. Bu durum özellikle α -KG ve fumaratın **epigenetik yeniden programlama etkilerini güçlendirmektedir**.

3.5. Taşınan Metabolitlerin Mikro-Nişte İşlevsel Sonuçları

Hücre dışına taşınan metabolitler mikro-nişte çok katmanlı etkiler oluşturur:

- **Süksinat** → SUCNR1 aktivasyonu, inflamasyon artışı, fibroblast aktivasyonu
- **Fumarat** → TET/JmjC inhibisyonu, immün baskılanma, epigenetik sessizleşme
- **α -Ketoglutarat** → epigenetik aktivasyon, T-hücresi fonksiyonunun güçlenmesi

Bu etkilerin ortak sonucu, mikro-nişin **metabolik, immün ve epigenetik açıdan yeniden programlanmasıdır**.

4. Mikro-Nişte TCA Metabolitlerinin Hedef Hücrelerdeki Etkileri: İmmün, Stromal ve Tümör Hücresi Düzeyinde Çok Katmanlı Yeniden Programlama

TCA döngüsünün süksinat, fumarat ve α -ketoglutarat gibi ara ürünleri, son yıllarda yalnızca enerji metabolizmasının değil, aynı zamanda hücre dışı mikro-nişin yeniden yapılanmasında güçlü **parakrin sinyal molekülleri** olarak tanımlanmaktadır. Bu metabolitler immün hücre davranışını, stromal yeniden düzenlenmeyi, epigenetik programlamayı ve tümör hücrelerinin progresyonunu etkileyen çok düzeyli etkiler oluşturabilmektedir (Lanzetti, 2024; Casas-Benito et al., 2023).

Bu bölümde TCA metabolitlerinin **makrofajlar, T-hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri ve tümör hücreleri üzerindeki çok yönlü etkileri** bütüncül bir şekilde ele alınmaktadır.

4.1. İmmün Hücreler Üzerindeki Etkiler

4.1.1. Makrofaj polarizasyonu ve inflamasyon

Süksinat, SUCNR1 reseptörüne bağlanabilen özgün TCA metabolitidir ve bu yönüyle mikro-nişte **doğrudan immün-modülatör** bir etki oluşturur. SUCNR1 aktivasyonu sonucunda HIF-1 α stabilizasyonu artarak makrofajlarda **IL-1 β üretimi**, inflamatuvar program ve M1-benzeri yanıt tetiklenmektedir (Najm et al., 2022).

Aksine α -ketoglutarat M2-benzeri çözücü fenotipi desteklemekte; fumarat ise TET/JmjC enzimlerini baskılayarak **epigenetik susturulma** oluşturmaktadır (Wang et al., 2024; Giallongo et al., 2023).

Makrofaj yönelimini belirleyen temel metabolit dengesi:

- **Süksinat** $\uparrow \rightarrow$ M1 enflamasyon
- **Fumarat** $\uparrow \rightarrow$ epigenetik baskılama
- **α -KG** $\uparrow \rightarrow$ M2 anti-enflamatuvar yanıt

4.1.2. T-hücre aktivasyonu ve epigenetik kontrol

Fumaratın T-hücrelerde TCR sinyalini baskılayarak proliferasyon ve effector yanıtı azalttığı gösterilmiştir (Giallongo et al., 2023). α -ketoglutarat ise T-hücrelerde DNA/histon demetilasyonunu artırarak **sitotoksik kapasiteyi güçlendirebilmektedir** (Wang et al., 2024; Izzo & Boren, 2021).

Bu karşıt etkiler mikro-nişte metabolit oranlarının T-hücre kaderini belirleyebildiğini göstermektedir.

4.2. Fibroblastlar ve Kanser-İlişkili Fibroblast (CAF) Aktivasyonu

Süksinatın fibroblastlarda SUCNR1 aracılığıyla **ERK ve YAP** yollarını aktive ettiği, bunun da fibroblast proliferasyonu, myofibroblastlaşma ve kollajen üretimini artırdığı gösterilmiştir (Najm et al., 2022; Casas-Benito et al., 2023).

Fumarat ise fibroblastlarda epigenetik baskılama yoluyla **kalıcı CAF aktivasyonu** oluşturabilmektedir (Giallongo et al., 2023). α -ketoglutarat ise epigenetik açılma ile daha heterojen ve plastisite yüksek fibroblast profilleri oluşturur.

CAF aktivasyonu, tümör ilerlemesinde ECM sertleşmesi, invazyon koridorları ve immün hücrelerin yanlış yönlendirilmesi gibi kritik sonuçlar doğurur (Lanzetti, 2024).

4.3. Endotel Hücreleri ve Anjiyogenez

Süksinat, endotel hücrelerinde SUCNR1 aktivasyonu ile **VEGF artışı**, damar geçirgenliği ve neovaskülarizasyonu tetikler (Najm et al., 2022). Hipoksik ortamda biriken fumarat ve süksinat, HIF-1 α yolunu güçlendirerek **pro-anjiyogenik** bir mikro-niş oluşturur.

α -ketoglutarat ise demetilaz aktivasyonu yoluyla damar büyümesine katkı sağlayan genlerin ekspresyonunu artırabilmektedir (Wang et al., 2024).

4.4. Tümör Hücreleri Üzerindeki Etkiler

Tümör hücreleri metabolitleri yalnızca üretmekle kalmaz, aynı zamanda mikro-niş geri sinyal gönderen aktif araçlar hâline getirir.

4.4.1. Transkripsiyonel yeniden yapılanma

- **Süksinat** $\rightarrow$ HIF-1 α stabilizasyonu, glikolitik kayma
- **Fumarat** $\rightarrow$ DNA/histon demetilaz inhibisyonu $\rightarrow$ epigenetik sessizleşme
- **α -KG** $\rightarrow$ epigenetik açılma $\rightarrow$ farklılaşma ve immünojenite artışı

4.4.2. Metabolik yeniden programlama (Warburg etkisi)

Casas-Benito ve arkadaşları (2023) süksinatın Warburg etkisini güçlendirdiğini, tümör hücrelerinde fermentatif metabolizmaya geçişi hızlandığını göstermektedir.

4.4.3. Stromal geri besleme döngüsü

CAF'lar ve makrofajlar tarafından salgılanan metabolitler tümör hücrelerinde proliferasyon, invazyon ve ilaç direnci yollarını güçlendirir (Lanzetti, 2024).

4.5. Mikro-Nişin Bütüncül Yeniden Programlanması

Yeni kaynakların ortak bulguları, TCA metabolitlerinin mikro-nişte **çok katmanlı bir metabolik-epigenetik-immün ağ** oluşturduğunu göstermektedir:

✓ İmmün yeniden şekillenme

- Süksinat → inflamasyon
- Fumarat → T-hücre baskılanması
- α -KG → immün aktivasyon

✓ Epigenetik yeniden düzenleme

- Fumarat → susturucu
- α -KG → açıcı
- Süksinat → HIF-1 aracılı transkripsiyonel değişim

✓ Stromal ve vasküler yeniden yapılanma

- CAF aktivasyonu
- ECM sertleşmesi
- Anjiyogenez artışı

Bu nedenle TCA metabolitleri, mikro-nişin mimarisini ve kanserin evrimsel yönünü belirleyen başlıca sinyal molekülleridir.

5. TCA Metabolitlerinin Terapötik Hedef Olarak Kullanılması: Engelleyiciler, Modülatörler ve Klinik Potansiyel

TCA döngüsünün süksinat, fumarat ve α -ketoglutarat gibi ara ürünleri, güncel literatürde yalnızca metabolik ara maddeler olarak değil, aynı zamanda tümör mikro-çevresinin immünolojik, stromal ve epigenetik mimarisini şekillendiren güçlü **parakrin sinyal molekülleri** olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle bu metabolitler, kanserde yeni nesil terapötik yaklaşımların merkezinde yer almaya başlamıştır (Guberović & Frezza, 2024; Inamdar et al., 2023).

Bu bölümde TCA onkometabolitlerinin terapötik hedeflenmesi üç ana strateji altında incelenmektedir:

1. Süksinat–SUCNR1 ekseninin blokajı
2. Fumarat birikiminin ve fumarat-temelli epigenetik baskının tersine çevrilmesi

3. α -Ketoglutarat yoluyla immün aktivasyonun epigenetik olarak güçlendirilmesi

5.1. Süksinat–SUCNR1 Eksenini: İmmün Baskılanmanın ve Anjiyogenezin Hedeflenmesi

Süksinatın tümör mikro-çevresinde birikmesi, SUCNR1 (GPR91) aracılığıyla makrofajların pro-tümöral M2 polarizasyonunu artırdığı ve tümör büyümesini hızlandırdığı gösterilmiştir (Inamdar et al., 2023). Aynı zamanda endotel hücrelerinde VEGF artışı ve neoanjiyogenez sürecini tetiklenmektedir.

5.1.1. SUCNR1 antagonizması

SUCNR1’in farmakolojik inhibisyonu aşağıdaki terapötik faydaları sağlamaktadır:

- M2 makrofaj baskınlığının azalması
- Pro-inflamatuvar M1 yanıtın yeniden açılması
- VEGF aracılı damar büyümesinin baskılanması
- Fibroblast aktivasyonunun ve ECM sertleşmesinin azalması

Bu nedenle SUCNR1, immünoterapi ile kombine edildiğinde tümör mikro-çevresinin “soğuktan sıcağı” dönüşmesinde kritik bir hedeftir.

5.1.2. Süksinat üretimini azaltan stratejiler

Süksinat birikimini azaltmaya yönelik yaklaşımlar:

- SDH aktivitesinin artırılması
- Glutaminolizin baskılanması
- Hipoksi–HIF1 α ekseninin engellenmesi

Bu müdahaleler kolorektal ve pankreatik kanser modellerinde tümör invazyonunu azalttığı bildirilmiştir (Yu et al., 2024).

5.2. Fumarat Birikiminin Epigenetik ve İmmünolojik Etkilerinin Tersine  evrilmesi

Fumarat, α -KG bağımlı TET/JmJC enzimlerinin kompetitif inhibitörü olarak epigenetik susturulmaya yol açar. Guberovi  ve Frezza (2024), fumaratın özellikle “cysteine succination” yoluyla protein fonksiyonlarını değıştirdiğini, immün yanıtı baskıladığını ve DNA tamir süreçlerini bozduğunu göstermiştir.

5.2.1. Fumarat düşürücü terapiler

- FH (fumarat hidrataz) aktivitesinin artırılması
- Glutamin akışının yeniden yönlendirilmesi
- Mitokondriyal stresin azaltılması
- α -KG takviyesi ile epigenetik baskının kaldırılması

Bu “epigenetic relief therapy” yaklaşımı, fumarat birikimi yüksek olan tümörlerde immün kaçışın geri döndürülmesi için öne çıkmaktadır.

5.3. α -Ketoglutaratın İmmün Aktivasyonu Güçlendiren Terapötik Rolü

α -Ketoglutarat, antitümör immün cevabın epigenetik olarak güçlendirilmesinde merkezi rol oynar. Huang et al. (2024), α -KG aracılı epigenetik açılmanın CD8⁺ T-hücre aktivitesini artırdığını, IFN- γ üretimini güçlendirdiğini ve immünoterapi yanıtını anlamlı ölçüde yükselttiğini bildirmiştir.

5.3.1. α -KG takviyesi

- CD8⁺ T-hücre proliferasyonunda artış
- Treg baskısında azalma
- Effector fonksiyonlarının yeniden kazanımı

5.3.2. α -KG/Süksinat oranını hedefleme

Yüksek süksinat – düşük α -KG oranı immün baskılanmanın biyokimyasal göstergesidir. Bu oranı tersine çevirmek:

- Epigenetik aktivasyonu artırır
- İmmün supresyonu azaltır
- Antitümör T-hücre cevabını güçlendirir

(Sarkar et al., 2025).

5.4. Kombine Terapiler: Metabolit Modülasyonu + İmmünoterapi + Metabolik Ajanlar

Güncel literatür, metabolit hedefli stratejilerin kombine uygulandığında çok daha güçlü sonuçlar verdiğini göstermektedir.

5.4.1. İmmünoterapi kombinasyonları

- SUCNR1 antagonisti + anti-PD-1/PD-L1
- α -KG + anti-CTLA-4

- Fumarat azaltıcı tedavi + CAR-T aktivasyon artırıcı ajanlar

5.4.2. Metabolik ilaç entegrasyonu

- Glutaminaz inhibitörleri
- LDH blokörleri
- OXPHOS modülatörleri

Bu kombinasyonlar metabolit akışını tümör, stroma ve immün hücrelerde aynı anda hedefleyerek derin terapötik etki oluşturur.

5.5. Klinik Potansiyel ve Gelecek Perspektif

Yeni çalışmalar, TCA metabolitlerinin tümör mikro-çevresinin tamamını — immün hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri — yeniden biçimlendirebilen **çok katmanlı terapötik düğümler** olduğunu göstermektedir.

Gelecekte klinik uygulamada:

- metabolit profillemesi (süksinat, fumarat, α -KG),
- SUCNR1 ve FH ekspresyon düzeyleri,
- immün infiltrasyon imzaları

kişiselleştirilmiş metabolit-temelli tedavilerin temelini oluşturacaktır.

6. Genel Değerlendirme, Klinik Çıkarımlar ve Gelecek Yönelimler

TCA döngüsü ara ürünlerinin — özellikle süksinat, fumarat ve α -ketoglutaratın — kanser biyolojisinde giderek daha belirgin hâle gelen rolleri, tümör mikro-çevresinin yalnızca pasif bir metabolik ortam değil, doğrudan tümör progresyonunu yönlendiren dinamik bir ekosistem olduğunu ortaya koymaktadır. Güncel çalışmalar, bu metabolitlerin kanserde yalnızca enerji üretiminde tüketilen “metabolik yakıtlar” olmadığını; aksine immün hücre fonksiyonlarını, stromal hücre aktivasyonunu, epigenetik düzenlemeyi ve anjiyogenez belirleyen güçlü sinyal molekülleri olduğunu göstermektedir.

Bu nedenle TCA metabolitleri, kanserde üç ana eksen eşzamanlı etkileyen **çok katmanlı terapötik düğümler** hâline gelmiştir:

1. **Metabolik yeniden programlama**
2. **Epigenetik plastisite**
3. **İmmün mikro-çevre düzenlenmesi**

Bu üçlü etkileşim, TCA metabolitlerinin modülasyonunun kanserde klasik kemoterapitiklerden farklı olarak, tümörün biyolojik “bağlamını” değiştirme gücüne sahip olduğunu göstermektedir.

6.1. Klinikte Metabolit-Temelli Tedavi Yaklaşımlarının Potansiyeli

TCA onkometabolitlerinin terapötik hedef olarak klinik anlamı dört ana başlıkta özetlenebilir:

1. Kişiselleştirilmiş tedavi için biyobelirteç potansiyeli

- Süksinat birikimi → SUCNR1 ekspresyonu yüksek tümörler
- Fumarat birikimi → FH-mutant tümörler, epigenetik düzensizlik imzası
- α -KG düzeyi → immünoterapi yanıtını öngören epigenetik aktivasyon belirteci

Bu metabolitlerin profillemesi, hasta bazında metabolik ve immünolojik tiplerin tanımlanmasına olanak sağlamaktadır.

2. İmmünoterapilerin etkinliğini artırmak

α -KG takviyesi veya süksinat blokajı gibi metabolit modülasyonları,

- T-hücre infiltrasyonunu,
- effector fenotip aktivasyonunu
- PD-1/PD-L1 tedavisine yanıtı güçlendirmektedir.

Metabolit modülasyonunun, özellikle immünoterapilere dirençli MSS kolorektal kanser veya pankreas kanseri gibi tümörlerde “çığır açıcı adjuvan” potansiyeline sahip olduğu öne sürülmektedir.

3. Stroma ve immün mikro-çevrenin yeniden şekillendirilmesi

TCA metabolitleri, fibroblast aktivasyonundan endotel hücre proliferasyonuna kadar geniş bir hücresel ağı etkiler. Bu sayede metabolit hedefleme:

- CAF kaynaklı stromal bariyeri yumuşatabilir,
- anjiyogenezi baskılayabilir,
- immün hücrelerin tümöre penetrasyonunu kolaylaştırabilir.

Bu sistem düzeyindeki etki, metabolit temelli tedavilerin “ekosistemik terapi” olarak sınıflandırılmasına neden olmuştur.

4. Epigenetik yeniden programlama

Fumarat birikiminin epigenetik kapatma yapması, α -KG'nin bu kapatmayı geri açması, süksinatın histon demetilazları inhibe etmesi gibi mekanizmalar; metabolitlerin epigenetik terapilerle doğrudan bağlantısını kurmuştur.

Bu bağlamda TCA metabolitleri:

- DNA metilasyon durumunu,
- histon modifikasyonlarını,
- kromatin erişilebilirliğini etkileyen “epigenetik kofaktör/anti-kofaktörler” olarak kabul edilmektedir.

6.2. Mevcut Sınırlılıklar ve Zorluklar

Metabolit merkezli yaklaşım gelecekte önemli avantajlar sunmakla birlikte, bazı kısıtlayıcı noktalar dikkate alınmalıdır:

- **Mikro-çevre heterojenliği:** Aynı tümör içinde bile metabolit dağılımı farklı bölgelere göre değişmektedir.
- **Metabolitin çift yönlü etkisi:** α -KG bazı bağlamlarda tümör baskılayıcı iken, bazı koşullarda tümör ilerlemesini destekleyebilir.
- **Reseptör ekspresyon farklılıkları:** SUCNR1 ve diğer metabolit reseptörleri her tümörde yüksek bulunmaz.
- **Farmakolojik modülasyon zorlukları:** Metabolitler yüksek reaktiviteye sahip olduğundan stabil ilaç formu geliştirmek güçtür.

Bu sınırlılıkların aşılması için ileri düzey metabolomik, tek hücreli uzaysal transkriptomik ve multi-omics yöntemlerine ihtiyaç vardır.

6.3. Gelecek Yönelimler

1. Metabolit profiline dayalı tedavi algoritmaları

Yakın gelecekte klinik uygulamada şu parametreleriyle tedavi şemaları oluşturulması mümkündür:

- Süksinat / α -KG oranı
- Fumarat birikim imzası
- SUCNR1 ifade düzeyi
- T-hücre epigenetik aktivasyon profili

2. Kombine metabolik + immün kombinasyonlar

Yeni nesil klinik çalışmaların şu tasarımlar üzerine ilerlemesi beklenmektedir:

- SUCNR1 antagonisti + anti-PD-1
- α -KG + CAR-T hücre terapisi
- Fumarat modölatörü + epigenetik ilaç (DNMTi / HDACi)

3. Mikro-niş hedefli ilaç geliştirme

Metabolitlerin fibroblast, endotel ve immün hücrelerde ayrışan etkileri göz önüne alındığında:

- CAF-spesifik metabolit blokörleri
- Endotel hedefli süksinat modölatörleri
- T-hücre epigenetik aktivasyon güçlendiricileri

gibi hücre-tipi spesifik ilaç platformlarının geliştirilmesi muhtemeldir.

4. Yeni kuşak görüntülemeli metabolomik ile hassas hedefleme

Yeni kuşak görüntülemeli metabolomik teknikleri (MALDI-IMS, NanoDESI-MS):

- Tümörde sıcak/soğuk metabolit bölgelerini
- α -KG zengin veya süksinat birikimli mikro-nişleri arıtılarak daha hassas tedavi planlamasına olanak sağlayacaktır.

6.4. Genel Sonuç

TCA metabolitleri güncel kanser araştırmalarında yalnızca biyobelirteç veya hız sınırlayıcı ara ürünler değil; immün mikro-çevrenin, stromal bütünlüğün ve epigenetik yapının yeniden programlanmasında **temel kontrol noktaları** olarak ortaya çıkmıştır.

Bu nedenle metabolit temelli tedaviler:

- klasik hedefli tedavilerden farklı olarak **bağlam-şekillendirici**,
- immün terapilerden farklı olarak **mikro-niş düzenleyici**,
- epigenetik ilaçlardan farklı olarak **çoklu düzeyde etki eden**

“ekosistemik tedaviler” olarak değerlendirilebilir.

Gelecek 5–10 yılda, kanser tedavisinde TCA metabolitlerinin modülasyonu, özellikle immünoterapiye dirençli kanser türlerinde **klirik pratiğe girmesi en muhtemel yeni yaklaşım** olarak öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

- Casas-Benito, A., Martínez-Herrero, S., & Martínez, A. (2023). Succinate-directed approaches for Warburg effect-targeted cancer management: An alternative to current treatments? *Cancers*, 15(10), 2862. <https://doi.org/10.3390/cancers15102862>
- Chen, L., Wang, H., Zhang, Y., & Yao, H. (2024). Oncometabolites in cancer: From cancer cells to the tumor microenvironment. *Cancer & Metabolism*. <https://doi.org/10.1007/s44178-024-00096-7>
- Cheng, J., Ma, C., Song, J., Wang, X., Liu, D., & Zhang, H. (2023). Cancer-cell-derived fumarate suppresses the anti-tumor immune response by targeting TCR signaling. *Cell Metabolism*, 35(6), 907–921. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.04.017>
- Giallongo, S., Modica, M. N., Lo Furno, D., ... & Parenti, R. (2023). The pleiotropic effects of fumarate: From mitochondrial respiration to epigenetic rewiring and DNA repair. *Metabolites*, 13(7), 880. <https://doi.org/10.3390/metabolites13070880>
- Guberović, I., & Frezza, C. (2024). Functional implications of fumarate-induced cysteine succination. *Trends in Biochemical Sciences*, 49(9), 775–790. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2024.05.003>
- He, W., Miao, F. J.-P., Lin, D. C.-H., Schwandner, R. T., Wang, Z., Gao, J., Chen, J.-L., Tian, H., & Ling, L. (2004). Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*, 429(6988), 188–193. <https://doi.org/10.1038/nature02488>
- Huang, H., Li, T., Li, Y., & Sun, X. (2024). Cellular succinate metabolism and signaling in inflammation. *Frontiers in Immunology*, 14, 1404441. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1404441>
- Inamdar, S., Suresh, A. P., Mangal, J. L., Ng, N. D., Sundem, A., Shokrollahzadeh Behbahani, H., Rubino, T. E. Jr., Yaron, J. R., Khodaei, T., Green, M., Curtis, M., & Acharya, A. P. (2023). Succinate in the tumor microenvironment affects tumor growth and modulates tumor-associated macrophages. *Biomaterials*, 301, 122292. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122292>
- Izzo, L. T., & Boren, J. (2021). The bidirectional relationship between cancer metabolism and epigenetic reprogramming. *Annual Review of Cancer Biology*, 5, 51–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-070820-035832>
- Lanzetti, L. (2024). Oncometabolites at the crossroads of genetic, epigenetic and ecological alterations in cancer. *Cell Death & Differentiation*, 31, 1582–1594. <https://doi.org/10.1038/s41418-024-01402-6>

- Lanzetti, L., Palamidessi, A., & Scita, G. (2024). Oncometabolites at the crossroads of genetic, epigenetic and metabolic reprogramming in cancer. *Cell Death & Differentiation*, 31, 293–306. <https://doi.org/10.1038/s41418-024-01402-6>
- Littlewood-Evans, A., Sarret, S., Apfel, V., Loesle, P., Dawson, J., Zhang, J., ... Carballido, J. M. (2016). GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis. *Journal of Experimental Medicine*, 213(9), 1655–1662. <https://doi.org/10.1084/jem.20160061>
- Martínez-Reyes, I., & Chandel, N. S. (2020). Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nature Communications*, 11, 102. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13668-3>
- Najm, R., Latif, Z., Tompkins, N., Faridi, A., Hameed, A., Khan, S., ... Butt, A. (2022). Divulging a pleiotropic role of succinate receptor in cancer: Microenvironment, metabolism and immunity. *Cancers*, 14(24), 6064. <https://doi.org/10.3390/cancers14246064>
- Sarkar, S., Das, A., & Banerjee, R. (2025). TCA cycle-derived oncometabolites in cancer and the immune microenvironment. *Journal of Biomedical Science*. <https://doi.org/10.1186/s12929-025-01186-y>
- Sciacovelli, M., & Frezza, C. (2016). Oncometabolites: Unconventional triggers of oncogenic signalling cascades. *Free Radical Biology and Medicine*, 100, 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.025>
- Tannahill, G. M., Curtis, A. M., Adamik, J., Palsson-McDermott, E. M., McGettrick, A. F., Goel, G., ... O'Neill, L. A. J. (2013). Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*, 496(7444), 238–242. <https://doi.org/10.1038/nature11986>
- Verma, A., Singh, N., & Sharma, R. (2025). The emerging intertwined activities of metabolism and immune regulation via succinate signaling in cancer. *Experimental & Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01537-7>
- Wang, P., Su, Y., & Li, D. (2024). Metabolite regulation of epigenetics in cancer. *Cell Reports*, 47(5), 1166. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.01166>
- Wang, Q., Shao, X., Zhang, Y., Zhu, M., Wang, F. X. C., Mu, J., Li, J., Yao, H., & Chen, K. (2023). Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy. *Cancer Medicine*, 12(10), 11149–11165. <https://doi.org/10.1002/cam4.5698>
- Yu, J., Zhang, X., Huang, L., & Zhao, Y. (2024). Effect and potential mechanism of oncometabolite succinate on colorectal cancer migration and invasion. *BMC Gastroenterology*, 24, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03195-x>

BÖLÜM 19

Pediatric Anestezi

Mehmet Kenan Erol¹

¹ Doç. Dr., Harran Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D.,
ORCID: 0000-0003-1493-8828

GİRİŞ

Çocuk hastaların anatomik yapıları, fizyolojik süreçleri, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile gelişimsel boyutları bakımından erişkinlerden belirgin biçimde farklılık gösterir. Bu farklılıklar, anestezi uygulamalarında risk profillerinin değişmesini ve teknik yaklaşımın çocuklara özgü şekilde tasarlanmasını zorunlu kılar (Ali, Athar ve Ahmed 2019). Solunum sistemi açısından, çocuklarda oksijen tüketimi erişkinlere oranla daha yüksektir, fonksiyonel rezidüel kapasite daha düşük, ve solunum kaslarının dayanıklılığı sınırlıdır bu özellikler, anestezi sırasında hızlı desatürasyona yatkınlık yaratır (Trachsel ve ark. 2022).

Buna ek olarak, kardiyovasküler sistemde de çocuklarda miyokard ve otonomik sinir sistemi olgunlaşması tamamlanmamıştır; özellikle yenidoğan ve infant dönemlerinde dolaşım geçiş evreleri halen devam etmekte olup, bu durum perioperatif dönemde hemodinamik instabilite riskini artırır (Ali ve ark. 2019).

Çocuklarda farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler erişkinlerden anlamlı biçimde farklıdır; emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçleri yaşa ve olgunlaşmaya paralel değişir. Bu farklılıklar, anesteziğin etkinlik süresini, terapötik aralığını ve yan etki profilini belirgin biçimde etkiler (O'Hara 2016).

Tüm bu nedenlerle pediatrik anestezi, multidisipliner bir yaklaşımla; hasta aile iletişimi, çocuk-uygun çevre düzenlemeleri, yaşa özgü ekipman seçimi, uygun doz stratejileri ve gelişimsel nörolojik etkilerin değerlendirilmesini içerir. Mevcut literatür, çocuk anesteziğinde standartlaştırılmış protokollerin, uzmanlaşmış ekiplerin ve uygun donanımın güvenlik ve sonuçlar üzerinde belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır (Sbaraglia ve ark. 2024).

Bu bölümde, çocuk hastalarda anestezi yaklaşımının dört ana bileşeni ele alınacaktır: **preoperatif değerlendirme, intraoperatif yönetim, postoperatif yönetim başlıklarını içermektedir.** Her başlık altında, çocuklara özgü özelliklerin uygulamalar üzerindeki yansımaları ve güncel kanıta dayalı öneriler yer alacaktır.

Bu nedenle pediatrik anestezi uygulamalarında, çocukların yaş, gelişim düzeyi ve fizyolojik özellikleri göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmelidir. Preoperatif dönemde çocuğun yaşı ve gelişim basamaklarına uygun kapsamlı bir değerlendirme yapılmalı; tıbbi öykü, fizik muayene ve psikososyal faktörler dikkatle ele alınmalıdır. İntraoperatif süreçte hava yolu yönetimi, ventilasyon stratejileri ve hemodinamik denge, çocuk fizyolojisine özgü parametreler doğrultusunda titizlikle planlanmalıdır (Sbaraglia ve ark. 2024). Ayrıca postoperatif ağrı kontrolünde, bölgesel anestezi teknikleri ve multimodal analjezi yaklaşımları çocuklara özgü güvenlik sınırları içinde uygulanmalıdır. Görünürde kısa süreli anestezi uygulamaları dahi nörogelişimsel

süreçler üzerinde uzun dönem etkiler oluşturabileceğinden, bu riskler göz önünde bulundurulmalı ve karar sürecine entegre edilmelidir (Xiao ve ark.2022).

Tüm bu aşamalarda, çocuğun güvenliği kadar, aile ile kurulan iletişim, bilgilendirme ve psikolojik hazırlık da perioperatif yönetimin ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Kapsam ve amaç

Çocuk hastada anestezi öncesi değerlendirme süreci, yalnızca cerrahi hazırlığın bir parçası değil; kapsamlı perioperatif stratejinin temel adımı olarak görülmelidir. Bu süreçte amaç; çocuğun mevcut tıbbi durumu, gelişimsel olgunlaşma düzeyi, psikososyal faktörleri ve cerrahi girişimin gereklilikleri ışığında bir anestetik plan oluşturmak, potansiyel komplikasyonları önceden tanımlamak ve uygun optimizasyon stratejileri geliştirmektir (Lewis ve Norrington 2023). Anamnez ve fizik muayene bu değerlendirmede merkezi rol oynar. Doğum ve neonatal dönem öyküsü, kronik hastalık varlığı, geçirilmiş anestezi deneyimleri, ilaç alerji kayıtları, büyüme ve gelişme durumu ve eşlik eden komorbiditeler (örn. hava yolu hastalığı, kardiyovasküler anomaliler, metabolik bozukluklar) ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Fizik muayenede çocuklara özgü hava yolu anatomisi, solunum ve kardiyovasküler fizyoloji, sıvı ve elektrolit ile termoregülasyon durumu değerlendirilmelidir (Lewis ve Norrington 2023). Risk sınıflaması, yaşı küçük, prematüre doğum öyküsü olan, doğumsal anomaliler taşıyan, nörogelişim bozukluğu olan veya çoklu komorbiditesi bulunan çocuklarda perioperatif morbidite ve mortalitenin artabileceğini göstermektedir (Statement 2015). Bu nedenle preoperatif değerlendirmede yalnızca ASA sınıflaması değil, pediatrik risk skorlarının ve protokollerinin uygulanması önerilmektedir (Wingert, ve ark 2025). Ayrıca, çocuklara özgü psikososyal dinamikler, ayrılma kaygısı, iğne korkusu ve ebeveyn endişesi preoperatif dönemin başarıyla yürütülmesinde belirleyicidir. Bu nedenle değerlendirme süreci hem çocuğu hem de ebeveynleri kapsamlı, uygun bilgilendirme, anksiyete azaltıcı stratejiler ve çevre düzenlemeleri içermelidir (Otto ve ark 2025).

2) Öykü ve fizik muayene

Ayrıntılı anamnez (doğum ve neonatal dönem, büyüme ve gelişme, aşılar, ilaç yada besin alerjileri, daha önceki anestezi geçmişi ve komplikasyonlar), üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) varlığı, astım/reaktif hava yolu, obezite ve obstrüktif uyku apnesi gibi komorbiditeler sorgulanmalıdır. Fizik muayenede hava yolu değerlendirmesi, solunum sistemi ve hemodinamik durum önceliklidir; elektif olgularda referanslar çerçevesinde risk sınıflaması yapılır (La Via ve ark 2025). ÜSYE, pediatrik anestezide perioperatif solunumsal yan etki riskini anlamlı artırır. Güncel derlemeler ve kurum protokolleri, semptom şiddeti, eşlik

eden hastalık ve cerrahinin aciliyetine göre erteleyip ertelenmeyeceğine karar verir. Bazı merkezler semptomsuz olguda 2 hafta, semptomlu olguda daha uzun erteleme uygularken, temel yaklaşım risk yarar dengesini esas alır (Stepanovic ve ark 2024).

3) Açlık ve sıvı kısıtlaması

Uzun süre sıvı almama ve açlık hipoglisemi, dehidratasyon, huzursuzluk gibi komplikasyonları artırır; bu nedenle bu komplikasyonların gelişmemesi için ASA'nın modüler 2023 güncellemesi ve uluslararası kılavuzlar; berrak sıvılar: 2 saat, anne sütü: 3–4 saat, formül/süt: 4–6 saat, katılar/yağlı yemek: 6–8 saat aralıklarını dikkate alarak açlık ve sıvı kısıtlamalarını uygulamak önemlidir (Joshi ve ark 2023).

4) Premedikasyon ve Anksiyete Yönetimi

Preoperatif dönemde çocuklarda ebeveynlerden yaşanan ayrılma kaygısı, enjeksiyon korkusu ve ortam değişikliği gibi faktörler, anestezi indüksiyonunun kalitesini ve postoperatif dönemdeki davranışsal sonuçları anlamlı biçimde etkileyebilir. Bu nedenle premedikasyon stratejisi, yalnızca farmakolojik bir yaklaşım olarak değil; farmakolojik olmayan uygulamalar ; ebeveyn eşliği, oyun temelli terapi, video dikkat dağıtma teknikleri ile birlikte, anksiyete düzeyini düşürmeyi hedefleyen çok bileşenli bir sistem olarak tasarlanmalıdır (Güleç ve Özcengiz 2015). İntranazal midazolam ve intranazal/ peroral dexmedetomidin günümüzde yaygın olarak kullanılan seçeneklerdir; karşılaştırmalı çalışmalarda özellikle dexmedetomidinin preoperatif sedasyon başarısını artırdığı ve postoperatif delirium ile perioperatif solunumyan etkiler açısından daha elverişli bir etki sunduğu gösterilmiştir. Örneğin bir randomize çalışmada, 2 µg/kg intranazal dexmedetomidin uygulanan çocuklarda delirium insidansı %24.2 iken, 0.1 mg/kg intranazal midazolam verilen grupta %56.5 olarak bulunmuştur (Fu ve ark 2023). Meta-analiz verileri de intranazal dexmedetomidinin ebeveyn ayrılığı sırasında uygun sedasyon sağladığını, kurtarıcı analjezik ihtiyacını azalttığını ve nazal iritasyon sıklığını düşürdüğünü göstermektedir. Bununla birlikte, doz seçimi, uygulama zamanı, prosedür süresi ve hastanın hemodinamik profili dikkatle göz önünde bulundurulmalı; çünkü özellikle alfa-2 adrenoceptor agonistlerin kullanımı sırasında kalp hızı ve kan basıncında belirgin değişiklikler gözlemlenebilir (Fu ve ark 2023).

5) Hava Yolu Stratejisi: Hazırlık ve Planlama

Pediyatrik hastalarda hava yolu yönetimi, erişkinlere kıyasla çok daha dar güvenlik aralığına sahiptir. Çocuklarda hava yolu anatomisi; büyük dil, anterior ve kranial yerleşimli larenks, uzun epiglot, dar subglottik bölge ve yüksek oksijen tüketimi gibi özellikler nedeniyle hızla desatürasyona yol açabilen bir yapısal özellik taşır (Engelhardt ve ark 2018). Bu nedenle hava yolu stratejisi, olası

zorlukların önceden öngörülmesi, uygun ekipman ve eğitimli personel hazırlığı ile sistematik biçimde planlanmalıdır.

Beklenen veya beklenmeyen zor hava yolu olasılığı, pediatrik hastalarda düşük olsa da meydana geldiğinde ciddi hipoksemi, bradikardi ve kardiyak arrest riskini beraberinde getirir (Bordet ve ark 2002). Bu nedenle, kurum düzeyinde Hava yolu yönetim protokolleri, standart ekipman listeleme ve acil müdahale setleri oluşturulmalı ve erişilebilir biçimde hazır bulundurulmalıdır (Bartholomew ve ark 2020). Bu hazırlık, yalnızca ekipmanın mevcudiyetini değil, aynı zamanda personelin bu cihazların kullanımına yönelik periyodik eğitimini ve simülasyon temelli uygulamalarını da kapsamalıdır.

Video-laringoskoplara, fiberoptik bronkoskoplara ve supraglottik hava yolu araçları (özellikle ikinci nesil LMA'lar), son yıllarda pediatrik hava yolu yönetiminde güvenlik profilini artıran temel araçlar arasında yer almaktadır (Disma ve ark 2025). Güncel çalışmalar, video laringoskopi kullanımının özellikle <8 yaş çocuklarda glottik görünürlüğü artırdığını, entübasyon denemelerini azalttığını ve hipoksemi insidansını düşürdüğünü bildirmektedir (Lingappan ve ark. 2023).

Avrupa Anesteziyoloji Derneği (ESAIC) ve Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) 2022–2023 kılavuz güncellemelerinde benzer şekilde pediatrik hava yolu yönetiminin, yaşa özgü anatomik farklılıkları dikkate alan, çok disiplinli bir yaklaşım gerektirdiğini ve özellikle 1 yaş altı bebeklerde yüksek riskli hava yolu senaryolarında *iki anestezi* prensibinin uygulanmasını önermektedir (Apfelbaum ve ark 2022).

Son olarak, preoperatif değerlendirme yalnızca risk tanımlama ile sınırlı değildir; gerekli durumlarda kronik hastalıkların optimizasyonu, tıbbi tedavilerin gözden geçirilmesi, uygun açlık, sıvı planlaması ve aile ile çocuk eğitiminin yapılması gibi ön iyileştirici adımların uygulanmasına yöneliktir. Bu yaklaşım, perioperatif güvenliği artırmakta ve iyi hazırlanmış bir anestezi planı için temel oluşturmaktadır (Lewis ve Norrington 2023).

PEDİATRİK ANESTEZİDE İNTRAOPERATİF YÖNETİM

Pediatrik hastalarda intraoperatif yönetim, erişkin anesteziyolojisinden belirgin şekilde farklı fizyolojik ve gelişimsel özellikler nedeniyle benzersiz yaklaşımlar gerektirir. Çocuklarda oksijen tüketiminin yüksek olması, fonksiyonel rezidüel kapasitenin düşük bulunması, kardiyak debinin kalp hızına bağımlılığı ve termoregülasyon yetersizliği gibi özellikler intraoperatif süreci hassas hâle getirir (Hsu ve ark 2021). Bu nedenle intraoperatif izlem, hava yolu güvenliği, ventilasyon stratejileri, hemodinamik stabilite, sıvı-elektrolit dengesi, ısı korunumu ve analjezi yönetiminin bütüncül olarak planlanmasını gerektirir.

1. Hava Yolu Yönetimi ve Ventilasyon Stratejileri

Çocuklarda hava yolu anatomisi erişkinlerden belirgin şekilde farklıdır ve bu farklılıklar intraoperatif ventilasyon yönetimini doğrudan etkiler. Pediatrik hastalarda larenksin daha anterior ve kranial yerleşimli olması, epiglottisin uzun, dar ve omega şeklinde bulunması, dil hacminin orofarenkse oranla daha büyük olması ve subglottik bölgenin hava yolunun en dar segmenti olma özelliğini koruması, entübasyonu ve maske ventilasyonunu zorlaştıran anatomik yapılarıdır (Ramesh ve ark 2012).

Bu anatomik özellikler nedeniyle hava yolu direnci erişkinlere kıyasla daha yüksektir; küçük çapta bir daralma bile hava akımını dramatik biçimde azaltabilir (Ramesh ve ark 2012).

Bunun sonucunda, pozitif basınçlı ventilasyonun pediatrik hastalarda daha titiz ve fizyolojik sınırlar göz önünde bulundurularak uygulanması gerekmektedir.

Ventilasyon stratejilerinde temel hedef, yeterli gaz değişimini sağlarken barotravma ve volutravma riskini en aza indirmektir. Bu nedenle tidal volümlerin 6–8 mL/kg aralığında tutulması, akciğerlerin aşırı havalanmasının önlenmesi açısından önemlidir (Kneyber ve ark. 2017). Çocuklarda solunum dakika volümü daha yüksek olduğundan solunum hızları da yaşa özgü parametreler doğrultusunda ayarlanmalıdır. End-tidal CO₂ (EtCO₂) değerinin 35–45 mmHg aralığında tutulması, hem yeterli ventilasyonun hem de uygun kardiyopulmoner dengenin sağlandığını gösteren temel kriterdir (Spaeth ve ark 2022). Özellikle prematüre ve infantlarda hiperkapni ve hipokapniye duyarlılık daha belirgin olduğundan, EtCO₂ takiplerinin kesintisiz yapılması kritik öneme sahiptir (Spaeth ve ark 2022).

Supraglottik havayolları (SGH), özellikle kısa süreli cerrahi girişimlerde ve minimal invaziv işlemlerde hava yolu güvenliği açısından uygun ve güvenilir bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda geliştirilen 2. nesil SGH'lar, daha iyi orofaringeal sızdırmazlık sağlamaları, gastrik drenaj kanalının varlığı ve aspirasyon riskini azaltan tasarımları nedeniyle pediatrik olgularda giderek daha fazla tercih edilmektedir (Jagannathan ve ark 2015). Bu cihazlar, maske ventilasyonuna göre daha stabil bir hava yolu sağlar ve endotrakeal entübasyona kıyasla hemodinamik yanıtı daha az tetikler (Cook ve ark 2011).

Buna karşılık uzun süreli cerrahi girişimlerde, karın içi basıncın arttığı laparoskopik operasyonlarda, aspirasyon riskinin söz konusu olduğu durumlarda ve pozisyonlama nedeniyle SGH stabilitesinin risk oluşturduğu olgularda endotrakeal entübasyonun tercih edilmesi gerekmektedir (Bandyopadhyay ve ark 2023). Endotrakeal tüple sağlanan hava yolu güvenliği, kontrollü ventilasyon

gerektiren pediatrik olgularda halen altın standart yaklaşımdır (Apfelbaum ve ark 2022).

Sonuç olarak pediatrik hastalarda intraoperatif hava yolu ve ventilasyon yönetimi, anatomik farklılıkların yaratabileceği zorlukları öngören, fizyolojik gereksinimleri dikkate alan ve cerrahi girişimin türüne göre bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirmektedir (Hsu ve ark 2021).

2. Hemodinamik Yönetim

Pediatrik kardiyovasküler sistem, erişkinlere kıyasla belirgin yapısal ve işlevsel farklılıklar gösterir. Özellikle infant ve küçük çocuklarda miyokardiyal kompliansın düşük olması ve stroke volümün sınırlı artış kapasitesi nedeniyle, kardiyak outputun korunmasında temel belirleyici parametre kalp hızıdır. Bu nedenle, hipovolemi, anestezi derinlik artışı, hipoksemi veya vagal uyarıya bağlı gelişen bradikardi, kısa sürede kardiyak outputta ciddi azalmaya ve dolaşım kollapsına yol açabilir (Ali ve ark 2019).

Anestezi altında pediatrik hastaların hemodinamik yönetiminde temel amaç; yaşa uygun kalp hızı ve kan basıncı aralıklarının korunması, yeterli doku perfüzyonunun sağlanması ve miyokardiyal oksijen dengesinin bozulmamasıdır. Bu kapsamda intraoperatif izlemde en azından aşağıdaki parametrelerin sürekli değerlendirilmesi önerilmektedir:

- Non-invaziv kan basıncı (NIBP): Yaşa, boya ve vücut ağırlığına uygun manşon seçimi, ölçüm doğruluğu açısından kritik önemdedir. Normotansif aralıklar, persentil tabloları veya kurum protokollerine göre değerlendirilmelidir (Flynn ve ark 2017).
- Pulse oksimetre (SpO₂): Oksijen satürasyonunun kesintisiz takibi, erken desatürasyon ve ventilasyon bozulmalarının tanınmasında birincil göstergedir.
- Kapnografi (EtCO₂): Ventilasyonun etkinliğini ve kardiyak outputtaki ani değişiklikleri yansıtan önemli bir göstergedir. Özellikle hipotansiyon, hipovolemi ve ani kardiyak debi düşüşlerinde EtCO₂ değerinde hızlı azalma gözlemlenebilir (Woodham ve Railton 2018).
- EKG (tercihen 5 derivasyon): Kalp ritmi, iletim bozuklukları ve intraoperatif iskemi bulgularının izlenmesi için gereklidir. Pediatrik yaş grubunda taşikardi çoğu zaman ilk ve bazen tek hipovolemi veya ağrı belirtisi olabilir; buna karşılık bradikardi genellikle hipoksemi, artmış vagal tonus veya derin anestezi ile ilişkilidir (Lee ve ark 2022).

Düşük riskli, kısa süreli cerrahilerde bu temel monitörizasyon çoğu hasta için yeterli kabul edilmekle birlikte, kompleks kardiyak anomaliler, majör cerrahiler, uzun süren girişimler veya ağır komorbiditeli hastalarda daha ileri invaziv

monitörizasyon yöntemlerine başvurulması gerekebilir. Bu çerçevede, seçilmiş olgularda:

- Arteriyel kateterizasyon, sürekli kan basıncı izlemi, kan gazı analizi ve laktat v.b. takibi için;
- Santral venöz kateter, volüm durumu, santral venöz basınç ve bazı durumlarda santral venöz saturasyonun değerlendirilmesi için;
- Ekokardiyografi özellikle hemodinamik instabilite durumlarında kardiyak fonksiyon, volüm durumu ve perikardiyal/pulmoner patolojilerin hızlı taranması amacıyla

kullanılabilmektedir (Rychik ve ark 2019).

Özellikle konjenital kalp hastalığı bulunan, pulmoner hipertansiyon eşlik eden veya kompleks neonatal kardiyak cerrahi geçiren hastalarda, hemodinamik parametrelerin kesintisiz değerlendirilmesi ve anesteziistin yaşa özgü normal değerler ile tolerans aralıklarını iyi bilmesi, perioperatif morbidite ve mortaliteyi azaltan temel faktörlerden biri olarak bildirilmektedir (Nasr ve ark 2023).

3. Sıvı Yönetimi

Pediyatrik hastalarda sıvı yönetimi, erişkinlerden farklı fizyoloji , sınırlı kardiyovasküler rezerv, hematolojik özellikler ve yüksek metabolik gereksinimler nedeniyle perioperatif bakımın en kritik bileşenlerinden biri olarak kabul edilir. Çocuklar, özellikle yenidoğan ve infant döneminde, toplam vücut suyu oranı yüksek (%70–80), ekstrasellüler sıvı hacmi geniş ve böbreklerin su-elektrolit regülasyon kapasitesi olgunlaşmamış olduğu için sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişikliklere bile hızla yanıt verirler (Visram 2016). Bu fizyolojik farklılıklar, intraoperatif dönemde sıvı tedavisinin hem miktarının hem de içeriğinin dikkatle planlanmasını zorunlu kılar.

3.1. Pediyatrik Fizyolojinin Sıvı Yönetimine Etkisi

Yenidoğan ve infantlarda renal kan akımı düşüktür, glomerüler filtrasyon hızı erişkin değerlerinin yalnızca %30–40'ına eşittir ve tübüler reabsorpsiyon kapasitesi sınırlıdır. Bu nedenle sodyumu koruma ve idrarı konsantre etme yeteneği düşüktür; su kaybı ve hiponatremiye daha duyarlıdırlar (Lee ve Kim 2023). Bununla birlikte, metabolik hızın yüksek olması (erişkinin yaklaşık iki katı) ve vücut yüzey alanının ağırlığa oranla fazla olması insensibl kayıpları artırarak sıvı gereksinimini yükseltir.

Bu özellikler nedeniyle pediyatrik hastalarda normovolemi kavramı oldukça dinamiktir; intravasküler hacimdeki küçük değişiklikler bile kısa sürede hemodinamik instabiliteye yol açabilir. Özellikle yenidoğanlarda intravasküler

volümün minimal azalması dahi, miyokardın sınırlı kompliansı ve stroke volüm artış kapasitesinin kısıtlı olması nedeniyle kardiyak outputta belirgin ve hızlı bir düşüşe neden olabilir (McGovern ve Miletin 2018). Bu durum, prematüre ve kritik durumdaki infantlarda daha da belirgindir ve literatürde intravasküler volüm kaybına karşı hemodinamik yanıtın son derece kırılgan olduğu bildirilmiştir (McGovern ve Miletin 2018).

3.2. İdame Sıvı Tedavisi

Güncel pediatrik kılavuzlar, idame sıvı olarak hipotonik değil izotonik solüsyonların kullanılmasını güçlü şekilde önermektedir. Hipotonik sıvılar, özellikle stres hormonlarının arttığı cerrahi ortamında antidiüretik hormon (ADH) sekresyonunun yükselmesi nedeniyle çocuklarda tehlikeli düzeyde hiponatremi ve hatta nöbetlere neden olabilmektedir (Feld et al., 2018). Bu nedenle standart idame sıvıları %0.9 NaCl ve dengeli kristalloid çözeltiler (Plasma-Lyte, Ringer Laktat) olarak belirlenmiştir. Dengeli kristalloidler özellikle uzun operasyonlarda daha fizyolojik bir elektrolit profili sunmakta, hiperkloremik asidoz riskini azaltmakta ve renal perfüzyon üzerinde daha koruyucu etkiye sahip olduğu için tercih edilmektedir (Florez ve ark, 2023).

3.3. Glukoz İçeren Sıvıların Kullanımı

Yenidoğan ve küçük infantlarda glikojen depolarının sınırlı olması, açlık dönemlerinin kısa sürede hipoglisemiye neden olabilmesi ve beyin dokusunun glukozu yüksek bağımlılığı nedeniyle düşük oranlı glukoz (%1–2) içeren solüsyonlar intraoperatif dönemde tercih edilebilir (Lee ve Kim, 2023). Ancak glukoz içeren sıvıların kontrolsüz verilmesi hiperglisemiye ve osmolar dengenin bozulmasına neden olabileceğinden, özellikle nörolojik cerrahilerde dikkatli izlem gerekmektedir. Büyük çocuklarda ve adölesanlarda rutin glukozlu sıvı kullanımı önerilmez; yalnızca açlık süresi uzunsa, metabolik hastalık mevcutsa, insülin regülasyonu bozuksa veya yenidoğan/infant düşük kilolu ise değerlendirilmelidir (Lee ve Kim, 2023).

3.4. Cerrahi Kayıpların ve Defisitlerin Replasmanı

Cerrahi sırasında sıvı kayıpları cerrahinin türüne, süresine ve hastanın fizyolojik özelliklerine göre değişkenlik gösterir. Bu nedenle sıvı replasmanı bireyselleştirilmelidir.

Hafif cerrahi kayıplar: İzotonik kristalloidlerle replase edilir. Orta dereceli kayıplar: 3:1 kristalloid / kan kaybı formülü rehberlik edebilir. Ciddi hemorajik cerrahiler: Masif kanama protokolleri devreye girer; eritrosit, FFP, trombosit dengeli şekilde verilmelidir.

Çocuklarda kan hacmi yaşa göre belirgin şekilde farklıdır:

- Prematüre: 90–100 mL/kg
- Yenidoğan: 80–90 mL/kg
- Infant: 75–80 mL/kg
- Büyük çocuk: 70–75 mL/kg

Bu nedenle 50 mL kan kaybı bile bir yenidoğanda total kan hacminin %10’una karşılık gelir; hipovolemi hızlıca derinleşebilir (Güleç 2025).

3.5. Sıvı Fazlalığından Kaçınma

Aşırı sıvı yüklenmesi pediatrik hastalarda pulmoner ödem, uzamış mekanik ventilasyon gereksinimi, pozitif akciğer basıncında artış, koagülasyon bozuklukları ve karın içi basınç artışına bağlı abdominal kompartman sendromu gibi bir dizi ciddi komplikasyona yol açabilmektedir. Bu nedenle modern pediatrik anestezi yaklaşımları, sıvı yönetiminde hedefe yönelik tedaviyi ön plana çıkarmaktadır. Hedefe yönelik sıvı tedavisi, hastanın gerçek fizyolojik gereksinimini belirlemek amacıyla stroke volüm değişiklikleri, pulsatil akım trendleri, laktat düzeyi, kapiller dolum ve genel doku perfüzyonu gibi dinamik parametrelerin değerlendirilmesine dayanır ve böylece hem hipovolemi hem de sıvı aşırı yüklenmesi riskini azaltmayı hedefler (Feld ve ark 2018).

4. Isı Yönetimi (Termoregülasyon ve Hipotermi Önleme)

Pediatrik hastalarda termoregülasyon erişkinlere kıyasla belirgin derecede farklıdır. Yenidoğanlar ve infantlarda vücut yüzey alanının ağırlığa oranla çok yüksek olması, deri altı yağ dokusunun azlığı, kahverengi yağ dokusunun sınırlı rezervi ve titreme mekanizmasının yetersizliği nedeniyle ısı kaybı riski anlamlı derecede artmıştır (Professional ve ark 2019). Ayrıca anestezi altında periferik vazodilatasyon, buharlaşma ve radyasyon yoluyla ısı kaybı hızlanmakta; bunun sonucunda intraoperatif hipotermi özellikle 3 yaş altındaki çocuklarda %50’ye yakın oranda görülebilmektedir (Sessler 2008).

4.1. Pediatrik Termoregülasyonun Fizyolojisi

Yenidoğanlarda titremeye bağlı ısı üretimi son derece sınırlıdır; bu nedenle termogenezin temel mekanizması “non-shivering thermogenesis” olarak adlandırılan kahverengi yağ dokusunun metabolik aktivasyonudur. Ancak prematürelde ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda kahverengi yağ dokusunun hem miktarı hem de metabolik kapasitesi az olduğundan bu mekanizma yeterince etkin çalışmaz (Zhang ve ark 2025). Yenidoğanlarda vücut ısının hızlı dalgalanmasının en önemli nedenleri ise yüksek ısı kaybı, düşük ısı üretimi ve geniş vücut yüzey alanı/ağırlık oranıdır. Isı kaybı özellikle konveksiyon, radyasyon, konduksiyon ve evaporasyon yoluyla kolayca

gerçekleşir; bu kayıpları telafi edecek davranışsal veya fizyolojik mekanizmaların (titreme, vazokonstriksiyon, hareketle ısı üretimi) yeterli olmaması nedeniyle termoregülasyon daha da kırılgan hale gelir (Knobel ve Holditch-Davis 2007). Tüm bu fizyolojik özellikler pediatrik hastaları, özellikle yenidoğan ve prematüre bebekleri, intraoperatif hipotermiye karşı erişkinlere kıyasla çok daha duyarlı kılar.

4.2. İntraoperatif Hipoterminin Klinik Sonuçları

İntraoperatif hipotermi, çocuk hastalarda ciddi fizyolojik ve metabolik bozulmalara yol açabilen önemli bir perioperatif komplikasyondur. Çekirdek ısıdaki düşüş, koagülasyon bozukluklarına, trombosit fonksiyonunda azalmaya, metabolik asidoza, kardiyak instabiliteye, ilaç metabolizmasının değişmesine ve anesteziyenin derlenme süresinin anlamlı derecede uzamasına neden olabilir. Ayrıca hipotermi, postoperatif enfeksiyon riskini artırmakta ve analjezik gereksinimi yükseltmektedir (Sessler 2008). Pediatrik yaş grubunda hipoterminin etkileri daha belirgindir; özellikle yenidoğan ve prematürelerde apne ve bradikardi gelişimi, oksijen tüketiminde artış, glikoz regülasyonunda bozulma ve hepatik/renal ilaç metabolizmasının değişmesi sık gözlenir. Yenidoğan fizyolojisinin ısı kaybına aşırı duyarlılığı nedeniyle, çekirdek ısıda yalnızca **1°C'lik** bir düşüş dahi oksijen tüketiminde **%10–20 artışa** yol açabilmekte ve bu durum özellikle prematürelerde ciddi asfiksi riskini artırmaktadır (**Knobel ve Holditch-Davis**). Bu nedenle pediatrik hastalarda intraoperatif termal dengeyi korumak, morbiditeyi azaltmada kritik bir bileşendir.

4.3. Hipotermi Önleme Stratejileri

Pediatrik hastalarda intraoperatif hipotermiyi önleme stratejileri, preoperatif dönemde başlayan ve ameliyat boyunca kesintisiz şekilde sürdürülen çok bileşenli bir yaklaşıma dayanır. Preoperatif aşamada özellikle 10 kg altındaki hastalarda ameliyathane çevre sıcaklığının **23–26°C** arasında tutulması, transfer sırasında ısı kaybını azaltacak battaniye veya ısıtıcıların kullanılması ve prematüre ile yenidoğanların mutlaka **transport kuvvüzü** içinde taşınması önerilmektedir (Sessler 2008). İntraoperatif dönemde aktif ısıtma yöntemleri hipotermiyi önlemede temel unsurdur; zorunlu hava ısıtıcıları (forced-air warming) bu konuda en güçlü kanıta sahip yöntem olup pediatrik çalışmalarda çekirdek ısıyı korumada belirgin üstünlük göstermiştir (**Hart ve ark 2011**). Buna ek olarak intravenöz sıvıların ve irrigasyon solüsyonlarının **36–37°C**'de ısıtılarak verilmesi, radyan ısıtıcıların özellikle yenidoğan olgularında kullanılması ve cerrahi alanın uygun şekilde izole edilmesi ısı kaybının azaltılmasında önemli katkılar sağlar. Pasif ısıtma yöntemleri olan ısı yalıtımlı battaniyeler, yansıtıcı örtüler ve kafa ile ekstremitelerin kapatılması destekleyici olmakla birlikte tek başlarına yeterli değildir; aktif ısıtma ile mutlaka kombine edilmelidir (Sessler

2008). Sıvı yönetimi açısından soğuk IV sıvılar ve kan ürünleri yenidoğan ve infantlarda çekirdek ısıyı hızla düşürdüğü için tüm sıvıların ısıtıcı cihazlarla verilmesi önerilir. Tüm pediatrik hastalarda çekirdek ısı monitörizasyonu AAGBI ve ASA tarafından standart bakımın zorunlu bir parçası olarak tanımlanmıştır; özofagus probu en güvenilir yöntem kabul edilirken, nazofarengeal, rektal ve timpanik ölçümler alternatif olarak kullanılabilir. Buna karşılık aksiller ve subkutan sıcaklık ölçümleri çekirdek ısıyı doğru yansıtmaz ve intraoperatif yönetimde önerilmez (Sessler 2008). Bu çok katmanlı yaklaşım pediatrik hastalarda hipotermiyle ilişkili kardiyak, metabolik ve koagülasyon komplikasyonlarını azaltmada büyük önem taşır (Hart ve ark. 2011).

5. Analjezi Yönetimi (Multimodal Pediatrik Analjezi)

Pediatrik hastalarda perioperatif analjezi yönetimi, hem fizyolojik hem de gelişimsel farklılıklar nedeniyle erişkin uygulamalarından ayrılır. Çocuklarda ağrı eşiği ve ağrı algısı yaşla birlikte değişmekte, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler ise analjezik gereksinimi doğrudan etkilemektedir. Ayrıca ameliyat sonrası yetersiz analjezi; davranışsal sorunlar, uyku bozuklukları, beslenme güçlüğü, kronik ağrı gelişimi ve travma sonrası stres belirtileri gibi uzun dönem sonuçlara yol açabileceğinden, analjezi multidisipliner ve çok bileşenli bir yaklaşımla planlanmalıdır (Friedrichsdorf ve Goubert 2020).

Modern pediatrik analjezi anlayışı, opioid tüketimini azaltmayı, yan etkileri en aza indirmeyi ve iyileşmeyi hızlandırmayı amaçlayan multimodal analjezi kavramına dayanır. Bu yaklaşım; asetaminofen ve NSAİİ gibi non-opioid analjezikler, düşük doz opioidler, ketamin, lidokain, $\alpha 2$ -agonistler (ör. dexmedetomidin, klonidin), gabapentinoidler ve yaşa uygun bölgesel anestezi tekniklerinin birlikte kullanımını içerir (Friedrichsdorf ve Goubert 2020). Farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların kombinasyonu, sinerjik analjezik etki sağlayarak opioid gereksinimini belirgin ölçüde azaltır ve solunum depresyonu gibi riskleri minimize eder (Wang ve ark 2023).

Non-opioid analjeziklerin perioperatif kullanımı pediatrik popülasyonda güçlü kanıtlara sahiptir. Asetaminofen hem oral hem IV formda güvenle kullanılabilir ve opioid tasarrufu sağlar. İbuprofen ve ketorolak gibi NSAİİ'ler inflamatuvar mekanizmaları hedefleyerek postoperatif ağrı kontrolünde etkilidir; ancak böbrek perfüzyonu risk altında olan veya kanama eğilimi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NMDA reseptör antagonisti ketaminin düşük doz (0.25–0.5 mg/kg) uygulamaları opioid ihtiyacını azaltmakta ve santral duyarlılığı baskılamaktadır (Friedrichsdorf ve Goubert 2020).

Dexmedetomidin ve klonidin gibi α_2 -agonistler hem sedasyon hem analjezi sağlar, opioid gereksinimini azaltır ve özellikle adenotonsillektomi gibi yüksek ağrı profiline sahip cerrahilerde emergence delirium riskini azaltır. Ayrıca pediatrik ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokollerinde önemli yer tutmaktadır (Friedrichsdorf ve Goubert 2020).

Bölgesel anestezi multimodal analjezinin kritik bir bileşenidir. Kaudal epidural blok, femoral-siyatik bloklar, TAP, QL ve erector spinae plan (ESP) blokları gibi ultrason rehberli teknikler, intraoperatif stabiliteyi artırmakta ve daha düşük opioid kullanımıyla daha iyi postoperatif analjezi sağlamaktadır. Ultrason kullanımının yaygınlaşması komplikasyon oranlarını belirgin şekilde azaltmış ve pediatrik blok uygulamalarında güvenliği artırmıştır (Shanmuganathan ve Thanawala 2016).

Sonuç olarak pediatrik analjezi yönetimi, tek ilaç veya tek teknik yerine, çocuğun yaşına, cerrahinin tipine ve eşlik eden hastalıklarına göre yapılandırılan kanıta dayalı, çok bileşenli bir yaklaşımla planlanmalıdır.

POSTOPERATİF DÖNEM

Pediatrik hastalarda postoperatif dönem, fizyolojik rezervlerin sınırlı olması, solunum sisteminin kolay dekompanse olması ve davranışsal yanıtların erişkinlerden farklılığı nedeniyle anestezi uygulamasının kritik bir bileşenidir. Çocuklarda üst havayolu çapının dar olması, larengeal reaktivitenin artmış olması ve solunum kaslarının düşük dayanıklılığı, özellikle postoperatif ilk dakikalarda solunumsal komplikasyon insidansını anlamlı ölçüde yükseltir (Tait ve Malviya 2005). Tonsillektomi ve adenotonsillektomi gibi hava yolu cerrahilerinde laringospazm riski belirgin biçimde artar ve bu çocuklarda lateral pozisyonlama, nazofarengeal airway uygulaması veya CPAP gerekebilir (Von Ungern-Sternberg ve ark 2010).

Prematüre doğan ve düşük postkonsepsiyonel yaştaki infantlarda postoperatif apne ve bradikardi gelişme riski anlamlı biçimde yüksektir; özellikle postkonsepsiyonel yaşı < 60 hafta olduğu olgularda bu riskin belirgin olarak arttığı literatürde tanımlanmıştır. Bu nedenle, söz konusu hasta grubunda ameliyat sonrası dönemde solunumsal monitörizasyonun rutin takip süresinden daha uzun tutulması önerilmektedir (Salaün ve ark 2020).

Ağrı yönetimi postoperatif bakımın en önemli basamaklarından biridir. Yetersiz analjezi, hemodinamik dalgalanmalara, oksijen tüketiminde artışa, uzamış derlenme ve uzun vadeli davranışsal sorunlara yol açabilir (Friedrichsdorf ve Goubert 2021). Multimodal analjezi yaklaşımı, opioid ihtiyacını azaltarak daha dengeli bir analjezi sağlar. NSAİİ'ler (ketorolak, ibuprofen) opioid gereksinimini azaltırken, dexmedetomidin hem sedatif hem

analjezik etkisiyle özellikle tonsillektomi sonrası daha stabil bir postoperatif dönem sağlamaktadır (Cravero ve ark 2019). Çocuklarda postoperatif bulantı ve kusma (PONV) erişkinlere göre iki kat daha sık görülür ve sıvı ile elektrolit dengesizliklerine, oral alım gecikmesine ve yeniden yatış riskine yol açabilir. Strabismus cerrahisi, tonsillektomi ve laparoskopik girişimler yüksek riskli prosedürlerdir (Gan ve ark 2014).

Minimal volüm kayıpları bile pediatrik hastalarda kardiyak outputu hızlıca etkileyebilir. Bu nedenle SpO_2 , $EtCO_2$, noninvasif kan basıncı ve EKG monitörizasyonu özellikle ilk 30–60 dakika kesintisiz sürdürülmelidir (Singh ve ark 2020). Yenidoğanlarda ise hipoglisemi, hipokalsemi ve hipotermi daha hızlı geliştiğinden glukoz ve ısı kontrolü daha sık değerlendirilmeli ve ısı yönetimi aktif olarak sürdürülmelidir (Sessler 2008).

Termoregülasyon pediatrik postoperatif dönemde kritik öneme sahiptir. İntraoperatif hipotermi, koagülasyon bozuklukları, metabolik asidoz, kardiyak instabilite, artmış enfeksiyon riski ve gecikmiş derlenme gibi çok sayıda komplikasyona yol açabilir (Sessler 2008). Forced-air warming sistemleri, ısıtılmış IV sıvılar ve ısı yalıtım örtüleri çekirdek ısının korunmasında etkili yöntemlerdir. $36^{\circ}C$ 'nin altındaki çekirdek ısı klinik olarak anlamlı hipotermi kabul edilir ve aktif müdahale gerektirir (Hart ve ark 2011).

Delirium, özellikle sevofluran ile anestezi sonrası 2–7 yaş grubunda görülen ajitasyon ve oryantasyon bozukluğu tablosudur. Yüksek riskli cerrahiler (tonsillektomi), preoperatif anksiyete ve yetersiz analjezi önemli risk faktörleridir (Somaini et al. 2015). Dexmedetomidin ($0.3\text{--}0.5\text{ }\mu\text{g/kg}$), propofol bolusu (1 mg/kg) ve yeterli ağrı kontrolü delirium insidansını belirgin olarak azaltır (Somaini ve ark 2015).

Taburculuk kriterleri; stabil vital bulgular, hava yolu güvenliği, yeterli ağrı kontrolü, bulantı-kusmanın kontrolü, oral alımın başlaması ve aile eğitiminin tamamlanması gibi kapsamlı kriterlere dayanmalıdır. Pediatrik modifiye Aldrete skorunun ≥ 9 olduğu hastaların yalnızca yetişkin refakatçileriyle taburcu edilmesi önerilmektedir (Coté ve Wilson 2019).

SONUÇ

Pediatrik anestezi, çocuk hastaların anatomik, fizyolojik, farmakokinetik ve nörogelişimsel özelliklerinin erişkinlerden belirgin biçimde farklı olması nedeniyle, başlı başına ayrı bir uzmanlık alanı olarak ele alınması gereken karmaşık bir süreçtir. Solunum ve kardiyovasküler sistemin sınırlı rezervleri, sıvı ve elektrolit dengesinin kırılgan yapısı, termoregülasyon yetersizliği ve gelişimsel düzeye bağlı psikososyal gereksinimler; çocuklarda anestezi uygulamalarını daha dar bir güvenlik aralığında yürütmeyi zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle, pediatrik anestezinin tüm basamakları, preoperatif değerlendirme,

intraoperatif yönetim ve postoperatif bakım çocuk fizyolojisine özgü parametreler ve yaşa uygun yaklaşım ilkeleri çerçevesinde planlanmalıdır.

Bu kitap bölümünde, preoperatif dönemde ayrıntılı anamnez, sistematik fizik muayene, komorbiditelerin tanımlanması, açlık ve sıvı kısıtlaması ilkeleri, premedikasyon ve hava yolu stratejisinin yapılandırılması ele alınmıştır. Bu aşamada, yalnızca cerrahiye hazırlık değil; aynı zamanda potansiyel perioperatif risklerin öngörülmesi, kronik hastalıkların optimize edilmesi ve aile ile çocuk ikilisinin psikolojik açıdan hazırlanması temel hedefler arasında yer almaktadır. Yaşa ve gelişim basamağına özgü değerlendirme, perioperatif morbidite ve mortalitenin azaltılmasında belirleyici bir adımdır.

İntraoperatif yönetim bölümünde vurgulandığı üzere, pediatrik hava yolu anatomisinin özellikleri, ventilasyon stratejilerinin seçimi, hemodinamik stabilitenin korunması, sıvı tedavisinin bireyselleştirilmesi ve ısı yönetiminin aktif olarak sürdürülmesi, güvenli anestezi pratiğinin olmazsa olmaz bileşenleridir. Tidal volümlerin ve solunum hızlarının yaşa özgü sınırlar içinde titizlikle ayarlanması, hemodinamik monitörizasyonun yaş grubuna ve cerrahi risk düzeyine göre genişletilmesi, izotonik sıvıların tercih edilmesi ve hipotermi önlenmesine yönelik çok katmanlı stratejiler, iyi yapılandırılmış bir pediatrik anestezi planının temel taşlarını oluşturmaktadır. Multimodal analjezi ve bölgesel anestezi tekniklerinin, opioid gereksinimini azaltarak hem intraoperatif hem de postoperatif dönemde daha dengeli ve güvenli bir ağrı yönetimi sunduğu da güncel kanıtlarla desteklenmektedir.

Postoperatif dönemde ise solunum yolu komplikasyonlarının erken tanınması ve yönetimi, apne ve bradikardi açısından riskli grupların (özellikle prematüre ve düşük postkonsepsiyonel yaştaki infantlar) uzatılmış izlem altında tutulması, ağrı, bulantı-kusma ve deliryumun multidisipliner yaklaşımla ele alınması ve termal dengenin korunması ön plandadır. Bu sürecin yalnızca klinik parametrelerle sınırlı olmadığı; aynı zamanda aile eğitimi, taburculuk kriterlerinin dikkatli uygulanması ve evde bakım sürecine geçişin planlanmasını da içerdiği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak pediatrik anestezi, her çocuğun yaş, gelişim düzeyi, eşlik eden hastalıkları ve cerrahi gereksinimlerine göre bireyselleştirilmiş, kanıta dayalı ve yapılandırılmış bir perioperatif yaklaşım gerektirir. Uzmanlaşmış ekip, uygun donanım, güncel kılavuzların izlenmesi, simülasyon temelli eğitim programları ve multidisipliner iş birliği, pediatrik anestezi pratiğinde güvenliği artıran ve klinik sonuçları iyileştiren en önemli unsurlar olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, anestezi ajanlarının olası nörogelişimsel etkileri, özel risk gruplarının (prematüre, konjenital kalp hastalığı, nörolojik ve metabolik hastalıklar) yönetimi ve uzun dönem sonuçlara ilişkin veri gereksinimi, alanda gelecekte yürütülecek klinik ve translayonel araştırmalar için önemli odak alanları olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Ali, Shahna, Manazir Athar, and Syed Moied Ahmed. 2019. "Basics of CPB." *Indian Journal of Anaesthesia* 49(4):257–62. doi:10.4103/ija.IJA.
- Apfelbaum, Jeffrey L., Carin A. Hagberg, Richard T. Connis, Basem B. Abdelmalak, Madhulika Agarkar, Richard P. Dutton, John E. Fiadjoe, Robert Greif, P. Allan Klock, David Mercier, Sheila N. Myatra, Ellen P. O'Sullivan, William H. Rosenblatt, Massimiliano Sorbello, and Avery Tung. 2022. *2022 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway*. Vol. 136.
- Bandyopadhyay, Anjishnuit, Sunaakshi Puri, and Vighnesh Ashok. 2023. "Supraglottic Airway Device versus Tracheal Tube for Pediatric Laparoscopic Surgery—A Systematic Review and Meta-Analysis." *Paediatric Anaesthesia* 33(11):905–12. doi:10.1111/pan.14725.
- Bartholomew, Karen, Alistair Keith Trainee Anaesthetist, Annette Davis, John Hitchman, and Paul Finnemore. 2020. "Chapter 10 Guidelines for the Provision of Paediatric Anaesthesia Services 2020 Chapter Development Group Members Chapter 10 Guidelines for the Provision of Paediatric Anaesthesia Services 2020." <https://rcoa.ac.uk/gpas/chapter-10>.
- Bordet, Fabienne, Bernard Allaouchiche, Sabine Lansiaux, Sylvie Combet, Agnes Pouyau, Patricia Taylor, Corinne Bonnard, and Dominique Chassard. 2002. "Risk Factors for Airway Complications during General Anaesthesia in Paediatric Patients." *Paediatric Anaesthesia* 12(9):762–69. doi:10.1046/j.1460-9592.2002.00987.x.
- Cook, T. M., N. Woodall, and C. Frerk. 2011. "Major Complications of Airway Management in the UK: Results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 1: Anaesthesia." *British Journal of Anaesthesia* 106(5):617–31. doi:10.1093/bja/aer058.
- Coté, Charles J., and Stephen Wilson. 2019. "Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures." *Pediatric Dentistry* 41(4):259–60. doi:10.1542/peds.89.6.1110.
- Cravero, Joseph P., Rita Agarwal, Charles Berde, Patrick Birmingham, Charles J. Coté, Jeffrey Galinkin, Lisa Isaac, Sabine Kost-Byerly, David Krodel, Lynne Maxwell, Terri Voepel-Lewis, Navil Sethna, and Robert Wilder. 2019. "The Society for Pediatric Anesthesia Recommendations for the Use of Opioids in Children during the Perioperative Period." *Paediatric Anaesthesia* 29(6):547–71. doi:10.1111/pan.13639.
- Disma, Nicola, Vanessa Marchesini, Arash Afshari, Thomas Riva, and Clyde Matava. 2025. "Videolaryngoscopy in Paediatrics: In Search of the Clinical

- Evidence.” *British Journal of Anaesthesia* 134(3):637–40. doi:10.1016/j.bja.2024.12.003.
- Engelhardt, T., K. Virag, F. Veyckemans, and W. Habre. 2018. “Airway Management in Paediatric Anaesthesia in Europe—Insights from APRICOT (Anaesthesia Practice In Children Observational Trial): A Prospective Multicentre Observational Study in 261 Hospitals in Europe.” *British Journal of Anaesthesia* 121(1):66–75. doi:10.1016/j.bja.2018.04.013.
- Flynn, Joseph T., David C. Kaelber, Carissa M. Baker-Smith, Douglas Blowey, Aaron E. Carroll, Stephen R. Daniels, Sarah D. De Ferranti, Janis M. Dionne, Bonita Falkner, Susan K. Flinn, Samuel S. Gidding, Celeste Goodwin, Michael G. Leu, Makia E. Powers, Corinna Rea, Joshua Samuels, Madeline Simase, Vidhu V. Thaker, Elaine M. Urbina, Madeline Simasek, and Kymika Okechukwu. 2017. “Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents.” *Pediatrics* 140(3). doi:10.1542/peds.2017-1904.
- Friedrichsdorf, Stefan J., and Liesbet Goubert. 2020. “Pediatric Pain Treatment and Prevention for Hospitalized Children.” *Pain Reports* 5(1):E804. doi:10.1097/PR9.0000000000000804.
- Friedrichsdorf, Stefan J., and Liesbet Goubert. 2021. “Pediatric Pain Treatment and Prevention for Hospitalized Children.” *Schmerz* 35(3):195–210. doi:10.1007/s00482-020-00519-0.
- Fu, Yuzhi, Qianqian Zhang, Yongxian Jiang, and Bingchen Lang. 2023. “A Comparative Evaluation of Intranasal A2-Adrenoceptor Agonists and Intranasal Midazolam as Premedication in Pediatric Sedation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *PLoS ONE* 18(2 February):1–15. doi:10.1371/journal.pone.0281751.
- Gan, Tong J., Pierre Diemunsch, Ashraf S. Habib, Anthony Kovac, Peter Kranke, Tricia A. Meyer, Mehernoor Watcha, Frances Chung, Shane Angus, Christian C. Apfel, Sergio D. Bergese, Keith A. Candiotti, Matthew Tv Chan, Peter J. Davis, Vallire D. Hooper, Sandhya Lagoo-Deenadayalan, Paul Myles, Greg Nezat, Beverly K. Philip, and Martin R. Tramèr. 2014. “Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting.” *Anesthesia and Analgesia* 118(1):85–113. doi:10.1213/ANE.0000000000000002.
- Güleç, Ersel. 2025. “Pediatric Intraoperative Fluid Therapy in Anesthesiology.” *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 34(3):213–28. doi:10.17827/aktd.1667531.
- Güleç, Ersel, and Dilek Özcengiz. 2015. “Preoperative Psychological Preparation of Children.” *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dernegi Dergisi* 43(5):344–46. doi:10.5152/TJAR.2015.16768.

- Hart, Stuart R., Brianne Bordes, Jennifer Hart, Daniel Corsino, and Donald Harmon. 2011. "Unintended Perioperative Hypothermia." *Ochsner Journal* 11(3):259–70.
- Hsu, Grace, Britta S. Von Ungern-Sternberg, and Thomas Engelhardt. 2021. "Pediatric Airway Management." *Current Opinion in Anaesthesiology* 34(3):276–83. doi:10.1097/ACO.0000000000000993.
- Jagannathan, Narasimhan, Melissa A. Ramsey, Michelle C. White, and Lisa Sohn. 2015. "An Update on Newer Pediatric Supraglottic Airways with Recommendations for Clinical Use." *Paediatric Anaesthesia* 25(4):334–45. doi:10.1111/pan.12614.
- Joshi, Girish P., Basem B. Abdelmalak, Wade A. Weigel, Monica W. Harbell, Catherine I. Kuo, Sulpicio G. Soriano, Paul A. Stricker, Tommie Tipton, Mark D. Grant, Anne M. Marbella, Madhulika Agarkar, Jaime F. Blanck, and Karen B. Domino. 2023. "2023 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Preoperative Fasting: Carbohydrate-Containing Clear Liquids with or without Protein, Chewing Gum, and Pediatric Fasting Duration - A Modular Update of the 2017 American Society of Anesthes." *Anesthesiology* 138(2):132–51. doi:10.1097/ALN.0000000000004381.
- Kneyber, Martin C. J., Daniele de Luca, Edoardo Calderini, Pierre Henri Jarreau, Etienne Javouhey, Jesus Lopez-Herce, Jürg Hammer, Duncan Macrae, Dick G. Markhorst, Alberto Medina, Marti Pons-Odena, Fabrizio Racca, Gerhard Wolf, Paolo Biban, Joe Brierley, and Peter C. Rimensberger. 2017. "Recommendations for Mechanical Ventilation of Critically Ill Children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC)." *Intensive Care Medicine* 43(12):1764–80. doi:10.1007/s00134-017-4920-z.
- Knobel, Robin, and Diane Holditch-Davis. 2007. "Thermoregulation and Heat Loss Prevention after Birth and during Neonatal Intensive-Care Unit Stabilization of Extremely Low-Birthweight Infants." *JOGNN - Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing* 36(3):280–87. doi:10.1111/j.1552-6909.2007.00149.x.
- Lee, En Pei, Han Ping Wu, Oi Wa Chan, Jainn Jim Lin, and Shao Hsuan Hsia. 2022. "Hemodynamic Monitoring and Management of Pediatric Septic Shock." *Biomedical Journal* 45(1):63–73. doi:10.1016/j.bj.2021.10.004.
- Lee, Hyungmook, and Jin Tae Kim. 2023. "Pediatric Perioperative Fluid Management." *Korean Journal of Anesthesiology* 76(6):519–30. doi:10.4097/kja.23128.
- Lewis, H., and A. Norrington. 2023. "Paediatric Preoperative Assessment." *BJA Education* 23(6):238–44. doi:10.1016/j.bjae.2023.01.009.

- Lingappan, Krithika, Nicole Neveln, Jennifer L. Arnold, Caraciolo J. Fernandes, and Mohan Pammi. 2023. "Videolaryngoscopy versus Direct Laryngoscopy for Tracheal Intubation in Neonates." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023(5). doi:10.1002/14651858.CD009975.pub4.
- McGovern, Matthew, and Jan Miletin. 2018. "Cardiac Output Monitoring in Preterm Infants." *Frontiers in Pediatrics* 6(April):1–10. doi:10.3389/fped.2018.00084.
- Nasr, Viviane G., Larry W. Markham, Mark Clay, James A. Dinardo, David Faraoni, Danielle Gottlieb-Sen, Wanda C. Miller-Hance, Nancy A. Pike, and Chloe Rotman. 2023. "Perioperative Considerations for Pediatric Patients With Congenital Heart Disease Presenting for Noncardiac Procedures: A Scientific Statement From the American Heart Association." *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 16(1):E000113. doi:10.1161/HCQ.0000000000000113.
- O'Hara, Kate. 2016. "Paediatric Pharmacokinetics and Drug Doses." *Australian Prescriber* 39(6):208–10. doi:10.18773/austprescr.2016.071.
- Otto, Cham Ojulu, Hailu Yimer Tawuye, Habtu Adane Aytolign, Yonas Admassu Ferede, Biresaw Ayen Tegegne, and Belete Muluadam Admassie. 2025. "Preoperative Anxiety in Children: Prevention and Management. A Comprehensive Review and Analysis." *International Journal of Surgery Open* 63(2):127–35. doi:10.1097/IO9.0000000000000262.
- Professional, Surgical, Practice Council, Medical Executive Council, Medical Staff, Advisory Council, Grant Geissler, and Thomas Moroney. 2019. "Thermoregulation Guidelines for the Care of the Pediatric Patient."
- Ramesh, S., R. Jayanthi, and S. R. Archana. 2012. "Paediatric Airway Management: What Is New?" *Indian Journal of Anaesthesia* 56(5):448–53. doi:10.4103/0019-5049.103959.
- Rychik, Jack, Andrew M. Atz, David S. Celermajer, Barbara J. Deal, Michael A. Gatzoulis, Marc H. Gewillig, Tain Yen Hsia, Daphne T. Hsu, Adrienne H. Kovacs, Brian W. McCrindle, Jane W. Newburger, Nancy A. Pike, Mark Rodefeld, David N. Rosenthal, Kurt R. Schumacher, Bradley S. Marino, Karen Stout, Gruschen Veldtman, Adel K. Younoszai, and Yves D'Udekem. 2019. *Evaluation and Management of the Child and Adult with Fontan Circulation: A Scientific Statement from the American Heart Association*. Vol. 140.
- Salaün, Jean Philippe, Mathilde de Queiroz, and Gilles Orliaguet. 2020. "Development: Epidemiology and Management of Postoperative Apnoea in Premature and Term Newborns." *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine* 39(6):871–75. doi:10.1016/j.accpm.2020.07.013.

- Sbaraglia, Fabio, Christian Cuomo, Filomena Della Sala, Rossano Festa, Rossella Garra, Federica Maiellare, Daniela Maria Micci, Domenico Posa, Cecilia Maria Pizzo, Angela Pusateri, Michelangelo Mario Spano, Monica Lucente, and Marco Rossi. 2024. "State of the Art in Pediatric Anesthesia: A Narrative Review about the Use of Preoperative Time." *Journal of Personalized Medicine* 14(2). doi:10.3390/jpm14020182.
- Sessler, Daniel I. 2008. "Temperature Monitoring and Perioperative Thermoregulation." *Anesthesiology* 109(2):318–38. doi:10.1097/ALN.0b013e31817f6d76.
- Shanmuganathan, S., and V. Thanawala. 2016. "Ultrasound-Guided Regional Anesthesia in Children (A Practical Guide)." *British Journal of Anaesthesia* 117(1):142. doi:10.1093/bja/aew155.
- Singh, Yogen, Javier Urbano Villaescusa, Eduardo M. da Cruz, Shane M. Tibby, Gabriella Bottari, Rohit Saxena, Marga Guillén, Jesus Lopez Herce, Matteo Di Nardo, Corrado Cecchetti, Joe Brierley, Willem de Boode, and Joris Lemson. 2020. "Recommendations for Hemodynamic Monitoring for Critically Ill Children—Expert Consensus Statement Issued by the Cardiovascular Dynamics Section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC)." *Critical Care* 24(1):1–13. doi:10.1186/s13054-020-03326-2.
- Somaini, Marta, Emre Sahillioğlu, Chiara Marzorati, Federica Lovisari, Thomas Engelhardt, and Pablo M. Ingelmo. 2015. "Emergence Delirium, Pain or Both? A Challenge for Clinicians." *Paediatric Anaesthesia* 25(5):524–29. doi:10.1111/pan.12580.
- Spaeth, Johannes, Stefan Schumann, and Susan Humphreys. 2022. "Understanding Pediatric Ventilation in the Operative Setting. Part II: Setting Perioperative Ventilation." *Paediatric Anaesthesia* 32(2):247–54. doi:10.1111/pan.14366.
- Statement, Policy. 2015. "Critical Elements for the Pediatric Perioperative Anesthesia Environment." *Pediatrics* 136(6):1200–1205. doi:10.1542/peds.2015-3595.
- Stepanovic, Bojana, Adrian Regli, Karin Becke-Jakob, and Britta S. von Ungern-Sternberg. 2024. "Preoperative Preparation of Children with Upper Respiratory Tract Infection: A Focussed Narrative Review." *British Journal of Anaesthesia* 133(6):1212–21. doi:10.1016/j.bja.2024.07.035.
- Tait, Alan R., and Shobha Malviya. 2005. "Anesthesia for the Child with an Upper Respiratory Tract Infection: Still a Dilemma?" *Anesthesia and Analgesia* 100(1):59–65. doi:10.1213/01.ANE.0000139653.53618.91.
- Trachsel, Daniel, Thomas O. Erb, Jürg Hammer, and Britta S. von Ungern-Sternberg. 2022. "Developmental Respiratory Physiology." *Paediatric Anaesthesia* 32(2):108–17. doi:10.1111/pan.14362.

- Von Ungern-Sternberg, Britta S., Krisztina Boda, Neil A. Chambers, Claudia Rebmann, Chris Johnson, Peter D. Sly, and Walid Habre. 2010. "Risk Assessment for Respiratory Complications in Paediatric Anaesthesia: A Prospective Cohort Study." *The Lancet* 376(9743):773–83. doi:10.1016/S0140-6736(10)61193-2.
- La Via, Luigi, Giannicola Iannella, Annalisa Pace, Giuseppe Magliulo, Giuseppe Cuttone, Rodolfo Modica, Mario Lentini, Carmelo Giancarlo Botto, Daniele Salvatore Paternò, Massimiliano Sorbello, Jerome R. Lechien, and Antonino Maniaci. 2025. "Anesthesiologic Management of Adult and Pediatric Patients with Obstructive Sleep Apnea." *Healthcare (Switzerland)* 13(17):1–20. doi:10.3390/healthcare13172183.
- Visram, A. R. 2016. "Intraoperative Fluid Therapy in Neonates." *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia* 22(2):46–51. doi:10.1080/22201181.2016.1140705.
- Wang, Alice Wei Ting, Harpreet Chhina, and Anthony P. Cooper. 2023. "Multimodal Analgesia for Paediatric Patients Undergoing Lower Limb Reconstruction with External Fixators: A Prospective Case Series of Post-Operative Pain and Functional Goals." *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction* 18(3):140–47. doi:10.5005/jp-journals-10080-1601.
- Wingert, Theodora E., Tristan Grogan, and Lisa K. Lee. 2025. "The Road to Reliable Paediatric Perioperative Risk Prediction: Challenges and the Need for Robust Validation. Comment on Br J Anaesth 2024;133:1222–33." *British Journal of Anaesthesia* 134(4):1235–37. doi:10.1016/j.bja.2025.01.019.
- Woodham, V., and K. L. Railton. 2018. "End-Tidal Carbon Dioxide Monitoring during Paediatric General Anaesthesia." *Anaesthesia* 73(5):646–47. doi:10.1111/anae.14284.
- Xiao, Aoyi, Yingying Feng, Shan Yu, Chunli Xu, Jianghai Chen, Tingting Wang, and Weimin Xiao. 2022. "General Anesthesia in Children and Long-Term Neurodevelopmental Deficits: A Systematic Review." *Frontiers in Molecular Neuroscience* 15. doi:10.3389/fnmol.2022.972025.
- Zhang, Xuekai, Jin Xiao, Min Jiang, Clive J. C. Phillips, and Binlin Shi. 2025. "Thermogenesis and Energy Metabolism in Brown Adipose Tissue in Animals Experiencing Cold Stress." *International Journal of Molecular Sciences* 26(7):1–23. doi:10.3390/ijms26073233.

BÖLÜM 20

Akut İskemik İnmede Güncel Tedaviler

Ayfer Ertekin¹

¹ Doç. Dr., Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği,

Giriş

Akut iskemik inme (AIS), focal nörolojik defisitlerin tek bir serebral arter bölgesine kısıtlı olarak hızla başlamasıyla karakterize edilen klinik bir tablodur. AIS tedavisinde mekanik trombektomi (MT) ve intravenöz (IV) trombolizin rolü, özellikle son on yılda, tedavi penceresinin 4.5 saatlik pencereyi 24 saate kadar genişletmesiyle devrim niteliğinde bir gelişim göstermiştir. Son zamanlarda IV tromboliz veya MT için uygun olmayan vakalarda ikili antiplatelet tedavisinin minör hastalarda nüksü azalttığı gösterilmiştir (1).

AIS YÖNETİMİ

AIS yönetiminde nörogörüntüleme teknikleri, tedavinin temelini oluşturur; yalnızca tanıyı doğrulamakla kalmaz, aynı zamanda hangi hastanın hangi tedavi için uygun olduğunu, tedavi penceresinin genişletilip genişletilemeyeceğini ve tedavinin güvenliğini belirler.

Erken inme yönetiminde nörogörüntüleme tekniklerinin tedavi kararlarını nasıl belirlediği aşağıda özetlenmiştir:

1.Temel Görüntüleme ve Karar Vermenin Başlangıcı

Erken inme yönetiminde acil görüntüleme gereklidir (1).

Tedavi seçenekleri, *inme başlangıcından itibaren geçen süreye, nörolojik defisitnin şiddetine ve nörogörüntülemeye* bağlıdır (2).

Başlangıçtan itibaren geçen süre, hastaların genellikle son bilinen iyi durumu (LKW) olarak adlandırılan temel durumlarında olduklarını doğruladıkları andan itibaren ölçülür.

Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS), nörolojik bozukluğun şiddetini ölçmek için yaygın olarak kullanılır. Ölçek 0 ile 42 arasında değişir ve düşük sayılar daha hafif bozuklukları gösterir (2).

Tedavilerin etkileri ise en yaygın olan ve fonksiyonel engellilik için kullanılan modifiye Rankin Ölçeği (mRS) ile değerlendirilir. Puanlar 0 (semptom yok) ile 6 (ölüm) arasında değişir (3).

• İskemik Hasar Değerlendirmesi (ASPECTS):

Nonkontrast BT (NCCT), Alberta İnme Programı Erken Bilgisayarlı Tomografi Skorunu (ASPECTS) belirlemek için kullanılır. Bu 0 ila 10 arası skor, orta serebral arter (MCA) bölgesindeki iskemik değişikliklere dayanır ve 0 en kötü durumu gösterir (4).

ASPECTS skoru, özellikle MT kararlarında infarkt çekirdeğinin hacmini tahmin etmek için kullanılır. 2023 yılında, iki büyük randomize kontrollü çalışma (RKÇ), ANGEL-ASPECT ve SELECT2, genel olarak 24 saat içinde ön dolaşım damar oklüzyonunu (LVO) MT için aday olarak belirlemiş, ancak beyin

görüntülemeye büyük bir çekirdeğe sahip olan ve öncelikle ASPECTS 3–5 ile belirlenen hastaları kaydetmiştir. Her iki çalışma da MT ile 90 gün içinde fonksiyonel sonuçlarda (daha iyi mRS) önemli bir iyileşme olduğunu göstermiştir (5,6)

• Nonkontrast BT (NCCT), BT Anjiyografi (BTA) veya MR Anjiyografi (MRA)

NCCT, intraserebral kanamayı dışlamak için tercih edilen görüntüleme yöntemidir çünkü hızlı, erişilebilir ve bu amaç için yeterli duyarlılığa sahiptir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılabilir, ancak daha uzun sürer. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (MRI-DWI) ile MRG, AIS'yi saptamak için NCCT'den daha duyarlıdır (7). Normal MRI-DWI, migren, nöbetler ve periferik vestibülopati gibi AIS'yi taklit edebilen bazı durumları dışlamaya yardımcı olabilir (8).

Çoğu hastada, NCCT'nin nörolojik defisit için başka bir açıklama göstermemesi, AIS tanısı ve tedavisi için yeterli bir başlangıç görüntülemesidir. Bazı müdahalelere uygunluğu belirlemek için NCCT'nin ötesinde ek nörogörüntüleme gerekebilir. Kontrast BT anjiyografi (BTA) veya MR anjiyografi (MRA), arteriyel tıkanıklıkların yerini göstermek için kullanılır. BT perfüzyonu (CTP) ve MRI-DWI, muhtemelen geri döndürülemez şekilde hasar görmüş iskemik beyin dokusu alanını (yani çekirdek, kor alanı) tahmin etmek için kullanılır. CTP veya MRI perfüzyonda (MRP)gecikmiş kontrast geçişi, yeniden kan akışının sağlanması ile kurtarılabılır olan iskemik beyin dokusu alanını tesbit etmek için kullanılır (yani penumbrayı) (9,10).

MT kararı, minimum düzeyde anjiyografi gerektirir (genellikle CTA, NCCT ile aynı anda alınır) (1). LVO (intrakraniyal internal karotis arter [ICA] veya MCA'nın M1/M2 segmentinde) tespiti, hastanın MT için uygun olup olmadığını belirler.18 yaş ve üzeri, inme öncesi mRS 0–1, NIHSS $\geq$ 6, LKW'den itibaren 6 saat içinde, ASPECTS $\geq$ 6 ve intrakraniyal internal karotid arter (ICA) veya MCA'nın M1 veya M2 segmentinde oklüzyonlarda MT için önerilmektedir (11).

Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan İnme Derneği kılavuzları, bu tür hastaların MT ile tedavisini şiddetle tavsiye ederken, farklı ASPECTS, NIHSS, premorbid mRS veya farklı tıkanma bölgeleri olan hastalar için daha az şiddetli tavsiyelerde bulunmaktadır (7).

Erken Pencere (0–6 Saat): Güncel kılavuzlar, LKW'den sonraki 6 saat içinde LVO olan hastalar için tedavi kararlarında NCCT ve CTA/MRA ötesinde ek görüntüleme önermemektedir (7,12).

2.Gelişmiş Görüntüleme ile Tedavi Penceresinin Genişletilmesi

IV Tromboliz (> 4.5 Saat) ve Mekanik Trombektomi (6–24 Saat) için Genişletilmiş Pencere

Standart 4.5 saatlik IV tromboliz penceresi ve 6 saatlik MT penceresi dışında kalan hastaların tedaviye uygun olup olmadığı, ek nörogörüntüleme ile belirlenir. 2018 yılında, iki randomize kontrol çalışması, MT için zaman aralığını genişletmiş, çekirdek ve penumbroyu belirlemek için CTP veya MRP-DWI kullanmıştır. Her iki denemenin katılımcılarının çoğu da ASPECTS $\geq$ 6 değerine sahip idi. MT alan hastaların 90. günde sakatlıkları önemli ölçüde azalmıştır (8,9). LKW'den sonra 6–24 saat içinde başvuran hastaların MT için seçimi, genellikle iskemik çekirdek (irreversibl hasar) ve potansiyel olarak kurtarılabilir penumbra (kurtarılabilir doku) alanlarını tahmin eden perfüzyon görüntüleme (CTP) veya MRI-DWI/MRP kullanılarak yapılan spesifik görüntüleme belirteçlerine dayanır (9,10).

Uyanma İnmesi: Uyanma inmesi olan ve uyanmadan sonraki 4.5 saat içinde tedavi edilebilecek hastalar için **MRI** kullanılır.

Geç Başvuru: Son iyi bilinen iyi durumdan sonraki **9 saate kadar** olan hastalar için uygunluğu belirlemek amacıyla **perfüzyon görüntüleme** (CTP veya MRP) kullanılabilir (13,14)

Akut iskemik inme (AIS) tedavisinde **İntravenöz Tromboliz (IVT)**, tıkanan serebral damarın hızla yeniden açılması (rekanalizasyonu) yoluyla iyi bir fonksiyonel sonuç elde etmek için hayati öneme sahip temel bir tedavi yöntemidir (15). Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) ile intravenöz trombolitik tedavinin (IVT) faydaları hiperakut inmede 25 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir (16).

A.IVT (INTRAVENOZ TROMBOLİZ)

1.Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörünün (rt-PA) Faydaları

• **İlk 3 Saatlik Pencere (NINDS Çalışması):** rt-PA tedavisi (0.9 mg/kg (%10 bolus ve ardından 60 dakika boyunca %90 infüzyon), plaseboya kıyasla **daha olumlu bir sonuç** (39%'a karşı 26%, $p=0.019$) göstermiştir. Bu tedavinin, semptomatik intrakraniyal hemoraji (sICH) riskini artırmasına rağmen (6,4%'e karşı 0,6%), mortalitede belirgin bir fark görülmemiştir (16).

• **3 ila 4.5 Saatlik Pencere (ECASS III Çalışması):** rt-PA'nın kullanım süresi, inme sonrası 3 ila 4.5 saatlik zaman dilimine uzatılmıştır. Bu pencerede yapılan rt-PA tedavisi, plaseboya göre **daha olumlu sonuçlarla** (52%'ye karşı 45%, $p=0.04$) ilişkilendirilmiştir (17,18).

• **4.5 ila 9 Saatlik Pencere (EXTEND Çalışması):** Serebral perfüzyon görüntülemesi kullanılarak serebral penumbra (kurtarılabilir beyin dokusu) tespit edilen hastalarda, rt-PA tedavisi inme başlangıcından sonraki 4.5 ila 9 saat içinde hala faydalıdır. Bu hastalarda rt-PA tedavisi, plaseboya kıyasla **daha fazla hastada olumlu sonuçlar** (35.4%'e karşı 29.5%, $p=0.04$) sağlamış ve sICH veya mortalite riskini önemli ölçüde artırmamıştır (19).

• **Bilinmeyen Başlangıç Zamanı (WAKE-UP Çalışması):** Belirgin bir inme başlangıç zamanı olmayan hastalarda, beyin MR'ında DWI-FLAIR uyumsuzluğu (hiperakut enfarktüsü gösterir) IVT için bir göstergedir. rt-PA tedavisi, plasebo grubuna kıyasla **daha fazla hastada olumlu sonuçlar** (53.3%'e karşı 41.8%, $p=0.02$) göstermiştir (20,21).

Özgül Hasta Gruplarında IVT

Yaşlı Hastalar: Güncel meta-analizler, 80 yaşın üzerindeki AIS hastalarında IVT'nin pozitif bir fayda-risk profiline sahip olduğunu göstermiştir. Bu hastalar, plasebo kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olumlu sonuç (19.1 %'e karşı 13.1%, $p=0.011$) elde etmişlerdir (22). Doksanlı yaşlardaki (nonagenarian) hastaların da IVT'den fayda sağladığı ve inme sonrası daha az engellilik yaşadığı gösterilmiştir (23).

• **Minör İnme (PRISMS Çalışması):** NIHSS skoru 0 ila 5 arasında olan ve engellilik yapmayan minör inme hastalarında, IVT'nin aspirine kıyasla 90 günde (78.2% vs 81.5%) olumlu sonuç olasılığını artırmadığı gösterilmiştir (24).

Başka bir çalışma, NIHSS skoru 0 ila 3 olan inme hastalarında IVT, aspirin ve ikili antiplatelet ajanların terapötik etkilerini karşılaştırmış ve IVT'nin aspirin veya ikili antiplatelet tedaviye göre önemli bir avantajı olmadığını ortaya koymuştur (25). Bu nedenle, IVT hafif inme hastalarına, özellikle engelsiz felç olanlara fayda sağlamaz.

NOAC Kullanıcıları: Seçilmiş hastalarda, daha önce non-vitamin K antagonist oral antikoagülan (NOAC) kullananlarda IVT'nin sICH riskini artırmadığı görülmüştür (26). Dabigatran kullanan inme hastalarında, idarusizumab ile ilacın etkisi geri döndürüldükten sonra IVT uygulanabilmektedir. IVT öncesinde dabigatran etkisini tersine çevirmek için idarucizumab alan inme hastalarında, NIHSS değişikliği, sICH ve ölüm oranı dahil erken tromboliz sonrası sonuçlar, dabigatran/idarucizumab maruz kalmayan hastalarla karşılaştırıldığında benzer olduğu tesbit edilmiştir (27,28).

Serebral Mikrokanamalar (CMBs): SWI MRI veya beyin T2 MRI sekanslarda yüksek CMB yükü (>10 CMB) olan hastalarda IVT sonrası sICH riski daha yüksektir (29).

Köprü Tedavisi (Bridging Therapy) Olarak Kullanımı:

Büyük serebral damar tıkanıklığı olan hastalarda endovasküler trombektomi (EVT) uygulanacak olsa bile, mevcut kılavuzlar IVT'ye uygun hastaların intravenöz rt-PA almasını önermektedir. Bazı meta-analizler, köprü tedavisinin (IVT ardından EVT), yalnızca EVT'ye kıyasla daha iyi klinik sonuçlara, daha düşük mortaliteye ve daha yüksek başarılı rekanalizasyon oranlarına yol açtığını öne sürmüştür (30).

Farklı meta-analizler, tek başına EVT ile karşılaştırıldığında köprüleme tedavisinin hemorajik komplikasyon riskini önemli ölçüde artırmadan daha iyi klinik sonuçlar ve 90 günde daha düşük mortalite ve daha yüksek başarılı rekanalizasyon oranlarına yol açtığını göstermiştir (30,31).

Tayvan'da yapılan çok merkezli bir kayıt çalışması, EVT öncesinde rt-PA kullanımının toplam rekanalizasyon için önemli bir prediktör olduğunu ([OR] oranı 2.53) ortaya koymuştur (32).

Mevcut kılavuzlar, IVT için uygun olan hastaların, EVT düşünülse bile, intravenöz rt-PA almasını önermektedir (7,33).

EVT Tek Başına vs. Köprü Tedavisi: Direkt karşılaştırmalı çalışmalar (DIRECT MT, DEVT, SKIP), rt-PA'nın EVT öncesi kullanımının rolü hakkında belirsizlikler yaratmıştır.

- **DIRECT MT ve DEVT** çalışmaları, EVT'nin tek başına yapılmasının, fonksiyonel sonuç açısından köprü tedavisine **benzer** (noninferiority) olduğunu göstermiştir (29,30).

- **DIRECT MT**, 3 ayda 1.07'lik modifiye Rankin ölçeği (mRS) için düzeltilmiş ortak OR ile fonksiyonel sonuç açısından köprü tedavisi açısından tek başına EVT'nin daha düşük olmadığını (95% CI, 0.81-1.40; $p=0.04$) göstermiştir. sICH (4.3%'e karşı 6.1%) ve mortalite (17.7%'ye karşı 18.8%) riskleri, tek başına EVT ve köprü tedavisi grupları arasında benzerlik göstermiştir (34).

- **DEVT** ayrıca inme sonrası 90 günde olumlu sonuç olarak köprüleme tedavisine ($n=118$) kıyasla tek başına EVT'nin ($n=116$) daha düşük olmadığını göstermiştir (54.3% vs 46.6%, $p=0.003$ benzerlik) (35). Gruplar arasında sICH (6,1%'e karşı 6,8%) ve mortalite (17,2%'ye karşı 17,8%) açısından anlamlı fark saptanmamıştır (35).

- Japonya'da yapılan (**SKIP**) çalışması, 90 günde olumlu sonuç olarak tek başına EVT'nin ($n=101$) köprüleme tedavisinden ($n=103$) daha düşük olmadığını gösterememiştir (59.4%'e karşı 57.3%, benzerlik $p = 0.18$). Gruplar arasında risk sICH (5,9%'a karşı 7,7%) ve mortalite (7,9%'a karşı 8,7%) benzerdi (36). Sonuç olarak; **SKIP** çalışması EVT'nin tek başına uygulanmasının köprü tedavisine kıyasla benzer (noninferiority) olduğunu kanıtlanamamıştır.

Bu üç çalışma toplu olarak değerlendirildiğinde, EVT'nin tek başına ve köprü tedavisi stratejilerinin, büyük damar tıkanıklığı olan AIS hastaları için **sayısal olarak benzer sonuçlar** verdiğini göstermiştir. EVT'nin zamanında EVT merkezlerine doğrudan başvuran hastalar için tek başına düşünülmesi makul olabilir. Rt-PA'nın EVT öncesinde uygulanması, **erken reperfüzyon şansını artırabilir** ve EVT sonrası kalan distal trombüsleri çözebilir (37).

Tenekteplaz (TNK) Potansiyeli

Tenekteplaz (TNK), rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)'nın genetik olarak tasarlanmış bir mutantıdır ve inme tedavisinde büyük potansiyel gösterdiği büyük klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır

TNK, rt-PA'dan 14 kat daha *yüksek fibrin özgülülüğüne* sahiptir. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) tarafından inaktivasyona karşı *80 kat daha fazla direnç* gösterir.

Serbest plazma yarı ömrü, rt-PA'ya göre *6 kat daha uzundur*. Bu uzun yarı ömrü, ilacın *tek bir intravenöz bolus* olarak uygulanmasına olanak tanır, bu da rt-PA'nın 60 dakikalık infüzyon süresine kıyasla uygulama kolaylığı sağlar (38).

TNK'nın rt-PA'ya üstünlüğünün gösterildiği en belirgin kanıtlar, özellikle damar tıkanıklığı büyük olan ve EVT için uygun olan hasta alt gruplarında ortaya çıkmıştır:

- **Avustralya TNK Çalışması (LVO ve Penumbra):** BT anjiyografi ve BT perfüzyonu ile penumbra (kurtarılabılır beyin dokusu) olduğu tespit edilen büyük damar tıkanıklığı olan hastalarda (inme başlangıcından sonraki 6 saat içinde), TNK (0.1 veya 0.25 mg/kg), rt-PA'ya kıyasla:

- *Daha iyi reperfüzyon* ile ilişkilendirilmiştir (79.3%'e karşı 55.4%; $p=0.004$).

- 24 saatte *NIHSS skorunda daha fazla iyileşme* (8'e karşı 3; $p<0.001$) göstermiştir (39).

- **EXTEND-IA TNK Çalışması:** Büyük damar tıkanıklığı olan ve EVT geçirmeye uygun AIS hastalarında, trombektomi öncesinde TNK (0.25 mg/kg) kullanımının, rt-PA'ya kıyasla:

- *Daha yüksek reperfüzyon insidansı* (22%'ye karşı 10%; $p=0.03$) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. *Daha iyi fonksiyonel sonuçlar* (ortalama mRS skoru 2'ye karşı 3; $p=0.04$) ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada sICH riski benzer bulunmuştur (40).

- **EXTEND-IA TNK Bölüm 2 Çalışması** ise, 0.25 mg/kg TNK ile karşılaştırıldığında 0.40 mg/kg'lık bir dozun, EVT'den önce serebral reperfüzyonu önemli ölçüde iyileştirmedeğini doğrulamıştır (41).

Büyük damar tıkanıklığı olan inme hastalarında yapılan sistematik inceleme ve meta-analizler, TNK alan hastaların rt-PA alanlara kıyasla *anlamlı ölçüde daha iyi rekanalizasyon ve klinik sonuçlara* sahip olduğunu rapor etmiştir (42).

Genel olarak, TNK'nın farmakolojik avantajları ve LVO hastalarındaki klinik üstünlük kanıtları, bu ilacın gelecekte rt-PA'nın yerini alma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir

Diğer Trombolitik Ajanlar:

LKW'den sonraki 4,5 saat içinde verilen IV alteplaz (0,9 mg/kg, maksimum doz 90 mg, 60 dakikadan fazla, dozun ilk %10'u 1 dakikadan fazla bolus olarak verilir) katı uygunluk kriterlerini karşılayan hastalarda AIS'den kaynaklanan sakatlığı azaltır (7, 43).

• **Dört Ana Çalışmanın (ECASS, ATLANTIS, NINDS ve EPITHET) meta-analizi**, LKW'den itibaren 4,5 saat içinde IV alteplaz uygulamasının engelliliği azalttığını kanıtlamıştır (43).

LKW'den 4,5 saat sonra IV alteplaz, NCCT dışında ek görüntüleme ile seçilen hastalar için faydalıdır: Uyanma sonrası inme geçiren ve uyanma sonrası 4,5 saat içinde tedavi edilebilen hastalar için MRI veya LKW'den 9 saate kadar olan hastalar için perfüzyon görüntüleme eklenmelidir (13,14).

B. MEKANİK TROMBEKTOMİ (MT)

Akut iskemik inme (AIS) tedavisinde **MT** penceresinin genişlemesi, esas olarak 2015 yılından bu yana yayınlanan randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) verileriyle sağlanmış ve tedavide devrim yaratmıştır (1).

Genişleme süreci ve bu süreci mümkün kılan faktörler şunlardır:

1. Erken Pencere (0–6 Saat)

2015 yılından itibaren elde edilen RKÇ verileri, seçilmiş hastalarda akut iskemik inme tedavisini, intravenöz (IV) trombolitik ilaçlar için belirlenen 4.5 saatlik pencereden **24 saate** kadar genişletmiştir (1).

• **MR CLEAN Çalışması:** 2015 yılında yayınlanan MR CLEAN çalışması, son bilinen normal (Last Known Well) zamanından itibaren **6 saat içinde** yapılan MT'nin, sadece standart tıbbi bakım (IV tPA dahil) alan hastalara kıyasla 90 günlük engellilik oranını azaltmada önemli bir fayda sağladığını göstermiştir (44).

Bu ilk çalışmaların ardından, Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan İnme Derneği yönergeleri, LKW'den itibaren **6 saat içinde** tedavi edilebilen, **NIHSS $\geq$ 6, ASPECTS $\geq$ 6** ve **intrakraniyal internal karotid arter (ICA) veya MCA'nın M1 ya da M2 segmentinde büyük damar tıkanıklığı (LVO)** olan hastalar için MT tedavisini güçlü bir şekilde tavsiye etmiştir (11).

2. Uzatılmış Pencere (6–24 Saat Penceresi: Penumbra Seçimi)

2018 yılında yayımlanan iki büyük RKÇ, spesifik görüntüleme belirteçleri kullanarak yapılan hasta seçiminde MT için zaman penceresini daha da genişletmiştir.

Bu genişlemenin temel mekanizması, geri dönüşümsüz hasar görmüş beyin dokusunun (çekirdek/core) potansiyel olarak kurtarılabılır dokuya (penumbra)

oranını belirlemek için ileri nörogörüntüleme tekniklerinin kullanılmasıdır (9,10).

- **DAWN Çalışması:** Bu çalışma, LKW'den itibaren **6 ila 24 saat** içindeki çekirdek infarktüs alanına göre çok büyük yani, önemli bir penumbra alanı olan hastalar seçilmiştir (9).

- **DEFUSE 3 Çalışması:** Bu çalışma, LKW'den itibaren **6 ila 16 saat** içindeki çekirdek ve penumbrayı belirlemek için CTP veya MRP-DWI görüntülemesi kullanılarak **geniş bir çekirdek olmadan geniş bir penumbra alanı** olan hastalar seçilmiştir (10).

Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak, LKW'den sonra **6–16 saat** içinde başvuran hastalar, DEFUSE 3 veya DAWN uygunluk kriterlerini karşılıyorsa MT ile tedavi edilmelidir. Bu, genellikle **geniş penumbra** alanı ve büyük olmayan bir iskemik çekirdek tahmini için CTP veya MRI-DWI/ MRP kullanılmasını içerir (7,9,10).

16–24 saat içinde başvuran hastalar için ise DAWN uygunluk kriterlerini karşılamaları durumunda MT önerilmektedir (7).

3. Geniş Enfarkt Nükleusuna Sahip Hastalar

Başlangıçtaki MT denemeleri (DAWN ve DEFUSE 3), büyük ölçüde **ASPECTS ≥ 6** olan hastaları dahil ederken, 2023 yılında yayınlanan dört büyük RKÇ, daha büyük iskemik hasara (genellikle **ASPECTS 3–5**) sahip hastaların tedavisinde MT'nin faydasını göstererek kılavuzları daha da güncellemiştir:

- **ANGEL–ASPECT ve SELECT2 Çalışmaları:** 2023'te yayımlanan bu iki büyük çalışma (ve benzer sonuçlar bildiren **TENSION ve LASTE**), **geniş çekirdek infarktına** sahip (esas olarak **ASPECTS 3–5** ile belirlenen) ve LKW'den itibaren **24 saat içinde** olan hastaları kaydetmiştir.

Bu denemeler, radyografik olarak daha kapsamlı beyin hasarı olan hastalarda bile MT ile 90 günde iyileşmiş fonksiyonel sonuçlara doğru önemli bir kayma olduğunu göstermiştir. Bu veriler, intrakraniyal ICA veya M1'de LVO'su olan ve görüntülemelerde **geniş infarkt çekirdeği (ASPECTS 3–5)** görülen hastalarda bile 24 saat içinde MT'nin düşünülmesi gerektiğini ortaya koymuştur (4,5,45,46).

4. Baziler Arter Tıkanıklığı

MT penceresi, baziler arter tıkanıklığına bağlı akut iskemik inme için de genişlemiştir. LKW'den **24 saate kadar** MT düşünülmalıdır. Posterior dolaşım (baziler arter tıkanıklığı) için MT'nin faydası, 2022'de yayınlanan iki RKÇ ile kanıtlanmıştır:

- **ATTENTION Çalışması (0–12 saat) ve •BAOCHE Çalışması (6–24 saat).** Her iki çalışma da, baziler arter tıkanıklığı olan hastalarda MT uygulananlarda

90 günlük bağımsız ambulasyon oranlarının daha yüksek olduğunu gösterdi (mRS 0–3) (47,48).

∞Bu hastalarda uygunluğu belirlemek için ASPECTS'in posterior dolaşım versiyonu (**PC-ASPECTS**) kullanılır ve genellikle PC-ASPECTS<6 olan hastalar çalışmalarda hariç tutulmuştur (49).

MT Sonrası Kan Basıncı Yönetimi

•**ENCHANTED2/MT ve •OPTIMAL-BP Çalışmaları:** Bu RKÇ'lar, başarılı MT sonrasında makul bir hedef, sistolik kan basıncını **140–180 mmHg** arasında tutmaktır. Yoğun kan basıncı kontrolünün (140 mmHg'nin altında sistolik kan basıncı) fonksiyonel sonuçları kötüleştirdiği gösterilmiştir (50,51).

Sonuç olarak, ileri serebral görüntüleme yardımıyla, IVT'nin zaman penceresi genişlemiştir. Bu durum IVT ve/veya EVT'nin doğru seçilmiş hastalarda erken ve uygun şekilde uygulanması, inmeye bağlı engellilik yükünü önemli ölçüde azaltacaktır.

C. ANTITOMBOTİK TEDAVİ ÇALIŞMALARI

IV tromboliz ile tedavi edilen hastalarda, kanama riskini en aza indirmek için antikoagülan veya antiplatelet uygulaması genellikle 24 saat ertelenir (7). IV tromboliz veya MT için uygun olmayan veya daha hafif inme geçiren hastalar için antitrombotik tedavi rejimleri RKÇ'larla belirlenmiştir.

1.Erken Aspirin

•**CAST ve IST Çalışmalarının Birleşik Analizi:** 40.000 randomize hastadan elde edilen bu veriler, AIS'den sonraki 48 saat içinde aspirin (160–300 mg) uygulamasının hastanede yeni inme veya ölüm insidansını azalttığını göstermiştir (52).

2.Çift Antiplatelet Tedavisi (DAPT)

DAPT'nin erken nüksü azalttığı gösteren RKÇ'lar, uygulamayı **hafif inmelerle** sınırlamıştır.

• **CHANCE, POINT ve Ticagrelor Çalışmaları:** Bu çalışmalar, IV tromboliz veya MT için uygun olmayan ve hafif inme (**NIHSS ≤ 3 veya ≤ 5**) geçiren hastalarda, **ilk 72 saat** içinde başlatılan DAPT'nin (klopidogrel artı aspirin veya tikagrelor artı aspirin), yalnızca aspirine göre tekrarlayan iskemik inme riskinde mutlak bir azalma sağladığını göstermiştir (53-56).

3.Antikoagülanlar

IV tromboliz, son 48 saat içinde doğrudan etkili antikoagülanlar kullanan hastalar için, özel testler antikoagülan etkinin olmadığını göstermedikçe önerilmez. Bu tavsiye, kanama riskinin aşırı olacağı görüşüne dayanmaktadır (7,12,57-60)

Uzun Süreli İnme Önleme (Sekonder Korunma)

Antikoagülanlar, özellikle atriyal fibrilasyon (AF) nedeniyle inme geçiren hastalarda, uzun süreli sekonder korunmanın temel taşıını oluşturur:

Oral Antikoagülasyonun Üstünlüğü: Elektrokardiyogram ile tespit edilen AF'si olan hastalarda, AIS'den ortalama 14 gün sonra başlanan K vitamini antagonistleri ile oral antikoagülasyon, tekrarlayan iskemik inmenin uzun süreli önlenmesinde aspirine göre üstündür (riski yılda %10'dan %4'e düşürür) (61).

DOAC'lara Tercih: AF'li hastalarda uzun süreli inme önlenmesi için, direkt etkili antikoagülanlar (DAAC'ler/DOAC'ler), felci veya sistemik emboliyi önlemede karşılaştırılabilir etkinlik göstermeleri ve daha düşük kanama riski taşımaları nedeniyle warfarin'e tercih edilir (Mitral stenoz veya mekanik kapakları olanlar hariç) (62,63).

Başlama Zamanlaması:

Son zamanlarda AIS geçiren atriyal fibrilasyon hastalarında, 2 hafta içinde doğrudan etkili oral antikoagülanların başlanmasından kaynaklanan sICH riski 0-0,5% ile heparinden daha düşüktür ve 4 gün içinde erken başlanmasında daha geç başlanmasına göre fark yoktur (64,65). Ancak optimal başlama zamanlaması hala aktif bir araştırma konusudur.

D.KAN BASINCI YÖNETİMİ

AIS yönetiminde kan basıncı (KB) yönetimi, hastanın aldığı *spesifik tedaviye* (*İntravenöz Tromboliz, Mekanik Trombektomi veya tedavi almama*) bağlı olarak farklı hedefler gerektiren kritik bir alandır.

İntravenöz (IV) Tromboliz Alan Hastalarda KB Yönetimi

IV alteplaz ile tedavi edilen hastalarda, kanama riskini en aza indirmek için KB dikkatle kontrol edilmelidir:

Tromboliz Öncesi ve Sırasında Hedef: Orijinal tPA (doku plazminojen aktivatörü) deneme protokolüne göre, IV tPA infüzyonu önce ve sırasında kan basıncı *185/110 mm Hg'nin altında* tutulmalıdır (66).

Tromboliz Sonrası Hedef: IV tPA uygulandıktan sonraki ilk 24 saat boyunca kan basıncı *180/105 mm Hg'nin altında* tutulmalıdır (66).

Yoğun KB Kontrolü: Sistolik kan basıncını 130–140 mmHg'ye düşüren daha yoğun bir tedavi, intraserebral kanama (ICH) riskini azaltmamış veya sonucu iyileştirmemiştir (67).

Güncel Makul Hedef: Başarılı MT sonrasında makul bir hedef, sistolik kan basıncını *140–180 mmHg aralığında* tutmaktır. Bu hedef, aynı zamanda IV tPA almış ve MT uygulanmış hastaların çoğu için de uygundur (50,51).

IV Tromboliz veya MT Almayan Hipertansif Hastalarda KB Yönetimi

IV trombolitik almayan veya MT geçirmeyen hipertansif hastalarda, çok erken dönemde (ilk 48–72 saat) antihipertansif tedaviye başlamak veya devam etmenin faydası kanıtlanmamıştır:

Hafif/Orta Hipertansiyon (KB <220/120 mmHg): Bu gruptaki (IV trombolitik almayan veya MT geçirmeyen) ve acil antihipertansif tedavi gerektiren başka tıbbi durumu olmayan hastalarda, inme başlangıcından sonraki ilk 48–72 saat içinde antihipertansif ilaçlara başlamanın veya devam etmenin ölüm veya engellilik riskini değiştirmediği çok sayıda RKÇ ile gösterilmiştir (7,12).

Şiddetli Hipertansiyon (KB $\geq$ 220/120 mmHg): Kan basıncı 220/120 mmHg veya daha yüksek olan hastalar için ise karşılaştırılabilir RKÇ verisi mevcut değildir.

Güvenlik: Kronik hipertansiyonu olan kişilerde serebral kan akışı ölçümleri, kan basıncındaki %15'e kadar hızlı düşüşlerin genellikle güvenli olduğunu gösterse de, bunun klinik değeri bilinmemektedir (68).

Bu veriler yalnızca çok erken hipertansiyon yönetimine uygulanır. Uzun vadeli kan basıncı kontrolü, sekonder inme önlemede temel bir köşe taşdır (69).

E. BEYİN ŞİŞMESİ YÖNETİMİ

AIS sonrası gelişen **beyin şişmesi** (serebral ödem) yönetimi, özellikle büyük enfarktların tedavisi açısından kritik bir konudur.

1.Risk Altındaki Hastalar: Büyük serebral veya serebellar enfarktları olan hastalar, inme başlangıcını takip eden ilk birkaç gün boyunca ölümcül beyin şişmesi açısından yüksek risk altındadır

2. Tıbbi Tedbirlerin Etkisizliği: İntrakraniyal basıncı (ICP) düşürmek için kullanılan mannitol veya hipertonic salin gibi standart tıbbi yöntemler, bu hastalarda genellikle etkisiz kalmaktadır

3. Cerrahi Müdahale: Beyin şişmesinin yönetimi için cerrahi yaklaşımlar mevcuttur:

Cerrahi dekompresif kraniyektomi ve durotomi işlemleri, bu durumdaki hastalar için hayat kurtarıcı olabilir

4. Engellilik Riski ve Tedavi Tartışması: Büyük serebral enfarktlar nedeniyle hayatta kalan hastalar, özellikle 60 yaşından büyüklerse, önemli engellilikle kalma riski taşırlar. Bu tedavi seçenekleri tartışılırken (cerrahi dekompresif kraniyektomi dahil), hastaların ve ailelerinin uzun vadeli engellilik olasılığını göz önünde bulundurması gerekmektedir (70).

Ek Notlar ve Gelecekteki Hedefler

Akut İskemik İnme (AIS) hastalarının yönetimine yönelik genel ve destekleyici bakım (*General and Supportive Care*), hastane içi sonuçları iyileştirmede hayati bir rol oynamaktadır.

◦ Destekleyici bakımın faydaları göz önüne alındığında, inme ünitesinde bakım, hastanın klinik yolculuğunun kritik bir organizasyonel parçasıdır ve tedavi edici müdahalelerin (tromboliz veya trombektomi) etkinliğini artırmaya yardımcı olur.

AIS yönetimindeki gelecek yönelimler, mevcut tedavilerin lojistik engellerini aşmaya, etkinliklerini artırmaya ve şu anda tedavi dışı kalan hasta gruplarına ulaşmaya odaklanmaktadır.

Uygun hastalarda IV tromboliz ve MT'nin açık faydalarına rağmen, bu hastaların önemli bir kısmı iyileşme sağlamamaktadır. Bu nedenle araştırmalar, mevcut tedavileri iyileştirmeye ve yardımcı tedaviler eklemeye odaklanmaktadır:

◦ *Geliştirilmiş Trombolitikler:* Araştırma hedefleri arasında, pıhtı özgülüğü artırılmış ve/veya kanama riski azaltılmış ajanlar yer almaktadır.

◦ *Nöroprotektif Ajanlar:* Tedavi öncesinde veya sonrasında uygulanan nöroprotektif ajanlar, yardımcı tedavilerin bir formunu oluşturabilir.

◦ *Antitrombotik İlaçların Eklenmesi:* İlk reperfüzyonu iyileştirmek veya sonraki yeniden tıkanmayı önlemek amacıyla, hem IV trombolize hem de MT'ye antitrombotik ilaçların eklenmesi (MT sonrası intra-arteriyel trombolitikler dahil) aktif olarak araştırılmaktadır

Bazı hasta grupları hala sınırlı veriye sahiptir ve gelecekteki çalışmalara ihtiyaç duymaktadır:

◦ *Genişletilmiş Pencere Seçim Kriterleri:* ASPECTS ≥ 6 olan ve LKW'den itibaren 6 ila 24 saat içinde başvuran hastalar için ek görüntüleme kriterlerinin gerekli olup olmadığı konusunda sorular mevcuttur. Bu konuyu kesin olarak çözmek için büyük bir randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olabilir.

◦ *MT ve Uzun Süre Geçen Hastalar:* LVO'ya sahip olan ve LKW'den itibaren 24 saatten fazla süre geçen hastalar hakkındaki veriler sınırlıdır ve bu hastalarda MT'nin etkinliği henüz kanıtlanmamıştır.

◦ *Hafif İnmeler ve Distal Tıkanıklıklar:* Daha hafif inmesi olan (NIHSS < 6) ve/veya distal tıkanıklıkları (anterior serebral arter, MCA'nın M3 segmenti, posterior serebral arter) olan hastalar için MT'nin etkinliğine dair veriler sınırlıdır.

◦ *Çift Antiplatelet Tedavisi (DAPT) Genişletilmesi:* Şu anki RKÇ'lardaki uygunluk kriterlerine dayanarak, kısa süreli DAPT kullanımı, intrakraniyal kanama korkusu nedeniyle yalnızca hafif inmelerle sınırlıdır. Gelecekteki

RKÇ'lar, DAPT uygunluğunu daha şiddetli nörolojik defisitleri olan hastaları da kapsayacak şekilde genişletmelidir.

Tromboliz İçin Yeni Görüntüleme Yöntemleri: IV tromboliz kriterlerini karşılamayan birçok hasta MT ile tedavi edilebilse de, LVO olmayan ve tedaviye çok geç başvuran bir grup hasta bulunmaktadır. CTP ve/veya MRI kullanarak IV trombolizden yararlanabilecek bu hastaların bir alt grubunu belirleme girişimleri şu ana kadar başarısız olmuştur (1).

KAYNAKLAR

1. James P. Ho, William J. Contemporary Management of Acute Ischemic Stroke. *Annu. Rev. Med.* 2025; 76:417–29.
2. Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke.* 1994; 25:2220–26.
3. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified Rankin Scale and its use in future stroke trials. *Stroke.* 2017; 48:2007–12.
4. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet.* 2000; 355:1670–74.
5. Huo X, Ma G, Tong X, et al. Trial of endovascular therapy for acute ischemic stroke with large infarct. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388:1272–83.
6. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, et al. Trial of endovascular thrombectomy for large ischemic strokes. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388:1259–71.
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. 2019 update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019; 50: e344–418.
8. Kvistad CE, Novotny V, Naess H, et al. Safety and predictors of stroke mimics in the Norwegian Tenecteplase Stroke Trial (NOR-TEST). *Int. J. Stroke.* 2019; 14:508–16.
9. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378:11–21.
10. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378:708–18.
11. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015; 46:3020–35.
12. Heran M, Lindsay P, Gubitz G, et al. Canadian stroke best practice recommendations: acute stroke management, 7th edition Practice Guidelines Update, *Can. J. Neurol. Sci.* 2022; 51:1–31.
13. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379:611–22.

14. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019; 394:139–47.
15. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020; 396:129-142.
16. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333:1581-1587.
17. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359:1317-1329.
18. Chen YW, Sung SF, Chen CH, Tang SC, Tsai LK, Lin HJ, et al. Intravenous thrombolysis administration 3-4.5 h after acute ischemic stroke: a retrospective, multicenter study. *Front Neurol*. 2019; 10:1038.
19. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med*. 2019; 380:1795-1803.
20. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011 Nov;10(11):978-86.
21. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018; 379:611-622.
22. Bluhmki E, Danays T, Biegert G, Hacke W, Lees KR. Alteplase for acute ischemic stroke in patients aged >80 years: pooled analyses of individual patient data. *Stroke*. 2020; 51:2322-2331.
23. Behrouz R, Masjuán-Vallejo J, Vera R, Willey JZ, Zedet M, Moulin S, et al. Outcomes of nonagenarians with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolytics. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018; 27:246-256.
24. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN Jr, Starr M, Mejilla J, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 320:156-166.
25. Wang P, Zhou M, Pan Y, Meng X, Zhao X, Liu L, et al. Comparison of outcome of patients with acute minor ischaemic stroke treated with intravenous t-PA, DAPT or aspirin. *Stroke Vasc Neurol*. 2020:svn-2019-000319.
26. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Goyal N, Sadighi A, Mowla A, Wang M, et al. Safety of intravenous thrombolysis among patients taking direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2020; 51:533-541.

27. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377:431-441.
28. Barber PA, Wu TY, Ranta A. Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab in a national cohort. *Neurology*. 2020; 12:94(19): e1968-e1972.
29. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, et al. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016; 73:675-683.
30. Chen CJ, Ding D, Starke RM, Mehndiratta P, Crowley RW, Liu KC, et al. Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. *Neurology*. 2015; 85:1980-90.
31. Wang Y, Wu X, Zhu C, Mossa-Basha M, Malhotra A. Bridging thrombolysis achieved better outcomes than direct thrombectomy after large vessel occlusion: an updated meta-analysis. *Stroke*. 2021; 52:356-365.
32. Ko CC, Liu HM, Chen TY, Wu TC, Tsai LK, Tang SC, et al. Prediction of mTICI 3 recanalization and clinical outcomes in endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: a retrospective study in the Taiwan registry. *Neurol Sci Neurol Sci*. 2021; 42(6):2325-2335.
33. Chen CH, Hsieh HC, Sung SF, Hsieh CY, Chen PL, Tsai LK, et al. 2019 Taiwan Stroke Society guideline for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients. *Formos J Stroke*. 2019; 1:1-22.
34. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med*. 2020; 382:1981-1993.
35. Zi W, Qiu Z, Li F, Sang H, Wu D, Luo W, et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: the DEVT randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325:234-243.
36. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: the SKIP randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325:244-253.
37. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, Köhrmann M, Varelas P, Magoufis G, et al. Successful reperfusion with intravenous thrombolysis preceding mechanical thrombectomy in large-vessel occlusions. *Stroke*. 2018; 49:232-235.

38. Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ, Berleau L, Nguyen H, Chow A, et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91:3670-3674.
39. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366:1099-1107.
40. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018; 378:1573-1582.
41. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large Vessel occlusion ischemic stroke: the EXTEND-IA TNK part 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 323:1257-1265.
42. Katsanos AH, Safouris A, Sarraj A, Magoufis G, Leker RR, Khatri P, et al. Intravenous thrombolysis with tenecteplase in patients with large vessel occlusions: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2021; 52:308-312.
43. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375:1695–703
44. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*. 2015; 372:11–20.
45. Bendszus M, Fiehler J, Subtil F, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke with established large infarct: multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2023; 402:1753–63
46. Costalat V, Jovin TG, Albucher JF, et al. Trial of thrombectomy for stroke with a large infarct of unrestricted size. *N. Engl. J. Med*. 2024; 390:1677–89
47. Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, et al. Trial of endovascular treatment of acute basilar-artery occlusion. *N. Engl. J. Med*. 2022; 387:1361–72
48. Jovin TG, Li C, Wu L, et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion. *N. Engl. J. Med*. 2022; 387:1373–84
49. Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, et al. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke*. 2008; 39:2485–90.
50. Yang P, Song L, Zhang Y, et al. Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED2/MT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint randomised controlled trial. *Lancet*. 2022; 400:1585–96

- 51.Nam HS, Kim YD, Heo J, et al. Intensive versus conventional blood pressure lowering after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: the OPTIMAL-BP randomized clinical trial. *JAMA*.2023;330:832–42.
- 52.Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke*.2000; 31:1240–49.
- 53.Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation*.2015; 132:40–46.
- 54.Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N. Engl. J. Med*.2020; 383:207–17.
- 55.Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N. Engl. J. Med*.2018; 379:215–25.
- 56.Gao Y, Chen W, Pan Y, et al. Dual antiplatelet treatment up to 72 hours after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*.2023; 389:2413–24.
- 57.Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM,et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.2016; 47:581–641.
- 58.Tsai TY, Liu YC, Huang WT, et al. Risk of bleeding following non–vitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with acute ischemic stroke treated with alteplase. *JAMA Intern. Med*.2024; 184:37– 45.
59. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*.2021;6(1): I-LXII.
60. Meinel TR, Wilson D, Gensicke H, et al. Intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke and recent ingestion of direct oral anticoagulants. *JAMA Neurol*. 2023; 80:233–43.
- 61.Eur. Atr. Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*.1993; 342:1255–62.
- 62.Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024; 2;149(1): e1-e156.

63. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2024; 45:3314–414.
64. Fischer U, Koga M, Strbian D, et al. Early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388:2411–21.
65. Oldgren J, Asberg S, Hijazi Z, et al. Early versus delayed non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (TIMING): a registry-based randomized controlled noninferiority study. *Circulation.* 2022; 146:1056–66.
66. Natl. Inst. Neurol. Disord. Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333:1581–87
67. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393:877–88.
68. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation* . 1976;53:720–27
69. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021; 52: e364–467
70. Dower A, Mulcahy M, Maharaj M, et al. Surgical decompression for malignant cerebral oedema after ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 16;11(11):CD014989.

BÖLÜM 21

Osteoporotik Kalça Kırıkları

Cihan Adanaş¹ & Sezai Özkan²

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D.

² Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D.

1. Giriş

Osteoporotik kalça kırıkları, ileri yaş grubunda hem mortalite hem de morbidite açısından en kritik klinik sorunlardan biridir. Osteoporoz; kemik mineral yoğunluğunda azalma, mikro-mimari yapının bozulması ve buna bağlı kırılabilirliğin artmasıyla seyreden sistemik bir iskelet hastalığıdır (Kanis et al., 2008). Bu yapısal bozulma nedeniyle düşük enerjili travmalar, özellikle basit düşmeler, kolaylıkla kırığa yol açabilir.

Kalça kırıkları, osteoporotik kırıklar içinde mortalitesi en yüksek olan yaralanmalardandır. 1990'da dünya çapında bildirilen yaklaşık 1,3 milyon vaka sayısının, yaşlı nüfustaki artışa paralel olarak 2050'de 7–21 milyon aralığına ulaşacağı öngörülmektedir (Cooper et al., 2011). Johnell ve Kanis'in (2006) verilerine göre, kalça kırığı geçiren yaşlı bireylerin üçte birine yakını ilk yıl içinde yaşamını kaybetmekte; sağ kalanların önemli bir bölümü ise kalıcı fonksiyon kaybı veya bağımlılık ile yaşamlarına devam etmektedir. Bu nedenle osteoporotik kalça kırıkları yalnızca ortopedik bir sorun değil, aynı zamanda ciddi bir halk sağlığı sorunudur.

2. Epidemiyoloji

Kalça kırıkları, osteoporozun en ağır klinik sonuçlarından biridir. Kadınlarda kırık riski erkeklere göre 2–3 kat daha yüksektir; bu fark menopoz sonrası östrojen azalmasına bağlı kemik kaybının hızlanmasıyla açıklanmaktadır (Cummings & Melton, 2002). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 300.000 kalça kırığı olgusu kaydedilmekte ve bunların büyük bölümü düşük enerjili travmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır (Brauer et al., 2009).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda, 65 yaş üzeri grupta yıllık kalça kırığı insidansı 250–400/100.000 olarak bildirilmiştir (Akeson et al., 2013). İleri yaş, kırık insidansını katlanarak artırır; 80 yaş üzerinde risk yaklaşık 10 kat yükselir. Mortalite erkeklerde daha yüksek olmakla birlikte toplam vaka sayısı kadınlarda fazladır (Haentjens et al., 2010).

3. Patofizyoloji

Osteoporozda kemik yapım-yıkım dengesi bozulur; artmış osteoklast aktivitesi ile kemik rezorpsiyonu hızlanırken osteoblast kaynaklı kemik oluşumu azalır. Bu durum kortikal kemikte incelmeye, trabeküler yapıda zayıflamaya ve mikro-mimari bütünlüğün bozulmasına neden olur (Rachner et al., 2011). Trabeküler yapının yoğun olduğu femur boynu ve trokanterik bölge bu nedenle kırıklara daha yatkındır.

Postmenopozal dönemde östrojen eksikliği kemik yıkımını hızlandırır. Yaşa bağlı kas gücü kaybı, denge bozukluğu ve propriosepsiyon azalması düşme

riskini artırır (Kannus et al., 1996). Özellikle lateral yönde düşmeler femur boynuna aktarılan kuvveti artırarak kırık oluşumunu kolaylaştırır.

4. Risk Faktörleri

Osteoporotik kalça kırıkları çoklu faktörlerin etkisiyle gelişir.

Temel risk faktörleri:

Demografik etkenler: Yaşlılık, kadın cinsiyet, düşük BKİ (Kanis et al., 2008).

Tıbbi ve ilaç ilişkili nedenler: Diabetes mellitus, romatoid artrit, hipogonadizm, kronik böbrek yetmezliği; uzun süreli glukokortikoid, antikonvülsan veya PPI kullanımı (Compston et al., 2019).

Düşme riskini artıran durumlar: Kas zayıflığı, görme sorunları, vestibüler bozukluk, Parkinson hastalığı ve polifarmasi (Tinetti et al., 1988).

Genetik yatkınlık: Ailede osteoporotik kırık öyküsü mevcut bireylerde kemik kütlesi daha düşük olabilir (Raisz, 2005).

5. Klinik Bulgular

Bu kırıklar çoğunlukla düşük enerjili bir düşme sonrası gelişir. Hastalar kalça veya kasık bölgesinde ani başlayan ağrı, yürüyememe ya da yürürken belirgin güçlük ile başvurur. Etkilenen bacak genellikle dış rotasyonda ve kısalmış görünümde olabilir (Kannus et al., 1996).

Trokanterik kırıklarda lateral kalça ağrısı baskındır; palpasyon ile ağrı artar. Femur boynu kırıklarında ağrı kasık bölgesine yayılım gösterebilir. Büyük hematoma nadir olmakla birlikte hastanın mobilizasyonu çoğu zaman mümkün değildir (Johnell & Kanis, 2006).

6. Tanı Yöntemleri

6.1. Radyografi

İlk değerlendirmede AP ve lateral pelvis grafileri çekilir. Femur boynu kırıkları Garden sınıflamasına göre evrelendirilir (Garden, 1961). Trokanterik ve subtrokanterik kırıklar AO/OTA sınıflaması ile değerlendirilir (Marsh et al., 2007).

Şekil 1: 82 yaşındaki hastanın sol kalça kırığı radyografisi.



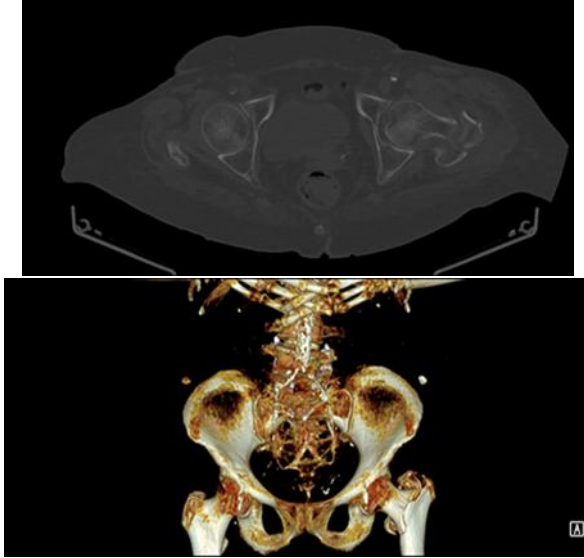
6.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, özellikle radyografi bulgularının yetersiz kaldığı veya detaylı anatomik değerlendirme gereken durumlarda önemlidir.

Çok düzlemli görüntüleme: Kırık hattı ve fragman ilişkileri daha net gösterilir.

Occult kırıklar: MRG'nin bulunmadığı ortamlarda hızlı tanı sağlar (Lubovsky et al., 2005; Qu & Bian, 2024).

Şekil 2:: Aynı hastanın BT görüntüleri.



6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Radyografide kırık görülmeyen fakat klinik şüphesi devam eden olgularda MRG en yüksek duyarlılığa sahip yöntemdir. Özellikle stress ve occult kırıkların tanısında altın standarttır (Winge et al., 2000).

6.4. Kemik Mineral Yoğunluğu (DEXA)

DEXA, osteoporoz değerlendirmesinde temel yöntemdir. T-skorunun -2,5 ve altında olması osteoporoz tanısı için kriterdir (Kanis et al., 2008).

7. Tedavi Yaklaşımları

7.1. Cerrahi Tedavi

Kalça kırıklarının büyük bölümü cerrahi olarak tedavi edilir. Erken cerrahi müdahalenin (24–48 saat) mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (Shiga et al., 2008).

Femur boynu kırıkları:

Genç hastalarda vida ile internal fiksasyon,

Yaşlılarda yer değiştirmiş kırıklarda hemiartroplasti veya total kalça artroplastisi tercih edilir (Bhandari et al., 2003).

Trokanterik kırıklar: Stabil kırıklarda DHS, İnstabil kırıklarda PFN ilk seçenektir (Simmermacher et al., 1999).

Tablo 1: Kalça kırıklarında cerrahi yaklaşım

Cerrahi Yöntem	Endikasyon	Avantajlar	Dezavantajlar / Komplikasyonlar
Dinamik Kalça Vidası (DHS)	Stabil trokanterik kırıklar	Minimal invaziv, hızlı mobilizasyon,	Vida çıkması, malpozisyon, implant yetmezliği
İntramedüller Çivi (PFN)	İnstabil trokanterik kırıklar	Yüksek stabilite, erken yüklenme, minimal yumuşak doku travması	Teknik zorluk, çivi migrasyonu, periprotetik kırık riski (Simmermacher et al., 1999)
Vidalama ile Internal Fiksasyon	Gençlerde femur boynu kırıkları	Kemik korunumu, kısa cerrahi süresi	Nonunion, avasküler nekroz riski, malpozisyon (Bhandari et al., 2003)
Hemiartroplasti	Yaşlılarda yer değiştirmiş femur boynu kırıkları	Hızlı mobilizasyon, düşük nonunion riski	Enfeksiyon, dislokasyon, protez gevşemesi (Bhandari et al., 2003)

7.2. Konservatif Tedavi

Cerrahi için uygun olmayan hastalarda tercih edilebilir; ancak uzun süreli yatak istirahati ciddi komplikasyonlara yol açabilir (Ender et al., 2005).

8. Komplikasyonlar

Erken dönemde: enfeksiyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli, bası yarası, pnömoni.

Geç dönemde: implant gevşemesi, psödoartroz, avasküler nekroz (Haentjens et al., 2010).

9. Prognoz ve Rehabilitasyon

Bir yıl içindeki mortalite %20–30 arasındadır (Haentjens et al., 2010). Erken cerrahi ve multidisipliner rehabilitasyon fonksiyonel sonuçları önemli ölçüde iyileştirir (Parker & Handoll, 2006).

10. Korunma ve Sekonder Önleme

Farmakolojik: Bisfosfonatlar, denosumab, SERM'ler ve yeni osteoporoz tedavileri kırık riskini azaltır (Cummings et al., 2002).

Beslenme: Günlük D vitamini (800–1000 IU) ve kalsiyum (1200 mg) takviyesi.

Egzersiz ve çevre düzenlemesi: Düşme riskini azaltan yaşam alanı düzenlemeleri, denge ve güçlendirme egzersizleri (Tinetti et al., 1988).

11. Sonuç

Osteoporotik kalça kırıkları yüksek mortalitesi ve fonksiyonel kayıpları nedeniyle hem bireysel hem de toplumsal düzeyde ciddi bir yük oluşturmaktadır. Erken tanı, uygun cerrahi strateji, kapsamlı rehabilitasyon ve osteoporoz tedavisi hastalarda olumlu sonuçların elde edilmesini sağlar. Toplum çapında etkili koruyucu uygulamaların yaygınlaştırılması ise bu kırıkların sıklığının azaltılmasında en önemli adımdır.

KAYNAKLAR

- 1-Akesson, K., Marsh, D., Mitchell, P. J., McLellan, A. R., Stenmark, J., Pierroz, D. D., ... Cooper, C. (2013). Capture the Fracture: A Best Practice Framework and Global Campaign to Break the Fragility Fracture Cycle. *Osteoporosis International*, 24(8), 2135–2152.
- 2-Bhandari, M., Devereaux, P. J., Tornetta, P., Swiontkowski, M. F., Berry, D. J., Haidukewych, G., ... Schemitsch, E. H. (2003). Operative management of displaced femoral neck fractures in elderly patients. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 85(10), 1673–1681.*
- 3-Brauer, C. A., Coca-Perraillon, M., Cutler, D. M., & Rosen, A. B. (2009). Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA*, 302(14), 1573–1579.*
- 4-Compston, J. E., McClung, M. R., & Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. *The Lancet*, 393(10169), 364–376.*
- 5-Cooper, C., Campion, G., & Melton, L. J. (2011). Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporosis International*, 2(6), 285–289.*
- 6-Cummings, S. R., & Melton, L. J. (2002). Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet*, 359(9319), 1761–1767.*
- 7-Ender, J., Pape, H. C., Seibert, F. J., & Ruchholtz, S. (2005). Conservative treatment of femoral neck fractures in elderly patients—indications and results. *European Journal of Trauma*, 31(4), 357–364.*
- 8-Garden, R. S. (1961). Low-angle fixation in fractures of the femoral neck. *The Journal of Bone and Joint Surgery British Volume*, 43(4), 647–663.*
- 9-Haentjens, P., Magaziner, J., Colon-Emeric, C. S., Vanderschueren, D., Milisen, K., Velkeniers, B., & Boonen, S. (2010). Meta-analysis: Excess mortality after hip fracture among older women and men. *Annals of Internal Medicine*, 152(6), 380–390.*
- 10-Johnell, O., & Kanis, J. A. (2006). An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*, 17(12), 1726–1733.*
- 11-Kanis, J. A., et al. (2008). Assessment of osteoporosis at the primary health care level. World Health Organization Scientific Group Technical Report.
- 12-Kannus, P., Parkkari, J., Niemi, S., & Palvanen, M. (1996). Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *The New England Journal of Medicine*, 343(21), 1506–1513.*
- 13-Lubovsky, O., Liebergall, M., Mattan, Y., Weil, Y., & Mosheiff, R. (2005). Early diagnosis of occult hip fractures: MRI versus CT scan. *Injury*, 36(6), 788–792.*

- 14-Marsh, J. L., Slongo, T. F., Agel, J., Broderick, J. S., Creevey, W., DeCoster, T. A., ... Henley, M. (2007). Fracture and dislocation classification compendium—2007. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 21(10 Suppl), S1–S133.*
- 15-Parker, M. J., & Handoll, H. H. (2006). Replacement arthroplasty versus internal fixation for displaced intracapsular hip fractures in older patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD001708.
- 16-Qu, X., & Bian, Z. (2024). Diagnostic value of CT in occult osteoporotic hip fractures. *Clinical Imaging*, 93(3), 117–123.*
- 17-Rachner, T. D., Khosla, S., & Hofbauer, L. C. (2011). Osteoporosis: Now and the future. *The Lancet*, 377(9773), 1276–1287.*
- 18-Raisz, L. G. (2005). Pathogenesis of osteoporosis: Concepts, conflicts, and prospects. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(12), 3318–3325.*
- 19-Shiga, T., Wajima, Z., & Ohe, Y. (2008). Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? *Anesthesiology*, 108(2), 326–337.*
- 20-Simmermacher, R. K., Ljungqvist, J., & Bail, H. (1999). The proximal femoral nail (PFN): A minimal invasive treatment of unstable proximal femoral fractures. *Injury*, 30(4), 291–297.*
- 21-Tinetti, M. E., Speechley, M., & Ginter, S. F. (1988). Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *The New England Journal of Medicine*, 319(26), 1701–1707.*
- 22-Winge, R., Larsen, P., & Torfing, T. (2000). MRI in the evaluation of occult hip fractures. *European Radiology*, 10(11), 1804–1808.*

BÖLÜM 22

Sakrum Kırıklarının Tedavisi

Sezai Özkan¹ & Cihan Adanaş²

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D.

² Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D.

Giriş

Sakrum, omurga ile pelvis arasında kritik bir yük aktarım rolü üstlenen, anatomik olarak merkezi bir kemiktir. Bu yapı, hem omurga hem de pelvik stabilite açısından fonksiyonel öneme sahiptir ve travmatik kırıklar sakrumun mekanik bütünlüğünü bozduğunda ciddi morbidite riski oluşturur (Özkal & Seçer, 2020). Sakral kırıklar izole olarak nadir görülmekle birlikte, yüksek enerjili travmalar sonucunda çoğunlukla pelvik veya spinal yaralanmalarla birlikte ortaya çıkar. Bu durum, tanı ve tedavi sürecini daha karmaşık hâle getirir.

Kırığın doğru şekilde değerlendirilmesi, sakroiliak eklem bütünlüğü, nörolojik fonksiyon ve mekanik stabilite gibi parametrelerin ayrıntılı şekilde incelenmesini gerektirir (Dalbayrak, Yaman, Ayten, Yılmaz & Özer, 2014). Nörolojik defisitlerin varlığı, kırığın tipi ve yerleşimi, tedavi kararlarını doğrudan etkileyen en önemli faktörler arasında yer alır. Modern yönetim yaklaşımı, hastanın genel durumu, kırığın stabilitesi ve eşlik eden yaralanmalar göz önünde bulundurularak konservatif yöntemlerden ileri cerrahi fiksasyon tekniklerine kadar geniş bir yelpazeyi kapsar (Consensus for Management, 2023).

Sakral kırıkların yönetiminde multidisipliner yaklaşım, özellikle nöroşirürji, ortopedi ve travma cerrahisi ekiplerinin işbirliğini gerektirir. Böylece hem erken mobilizasyon sağlanabilir hem de uzun dönem komplikasyon riski azaltılabilir. Son yıllarda, minimal invaziv cerrahi tekniklerinin kullanımı ve nörolojik monitorizasyonun önemi giderek artmaktadır (Mears & Velyvis, 2004).

Tanı ve Değerlendirme

Sakral kırıkların tanısı klinik ve radyolojik yöntemlerin bir kombinasyonunu gerektirir. Klinik değerlendirme sırasında hastanın ağrı lokalizasyonu, nörolojik defisit varlığı, mesane ve bağırsak fonksiyonları dikkatle incelenmelidir. Pelvik instabilite ve sakral ağrı, kırığın varlığına işaret edebilir (Roy-Camille, 1981).

Radyolojik değerlendirme genellikle pelvis ve sakrumun standart röntgenleri ile başlar; ancak kompleks kırıklarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) daha ayrıntılı bilgi sağlar. BT, özellikle kırığın tipini, yerleşimini ve sakroiliak eklem tutulumunu belirlemede kritiktir. MRG ise nörolojik yapıların ve yumuşak dokuların durumunu gösterir, sinir hasarını değerlendirmek için kullanılır (Lindahl et al., 2015).

Sakrum Kırıklarının Sınıflaması

Sakrum kırıkları, kırığın yerleşimi, stabilitesi ve nörolojik risk açısından sınıflandırılır. En yaygın kullanılan sınıflama sistemleri **Denis sınıflaması**, **Roy-Camille sınıflaması** ve **AO/OTA sınıflamasıdır**.

Denis sınıflaması, sakral kırıkları **fonksiyonel ve nörolojik risklere göre** üç bölgeye ayırır:

Tablo 1: Denis Sınıflaması (Denis, Davis & Comfort, 1988)

Bölge	Kırığın Yeri	Nörolojik Risk	Stabilite
Bölge I	Sakral kanat / lateral sakrum	Minimal	Genellikle stabil
Bölge II	Foramenler	Lumbosakral pleksus hasarı riski artar	Orta derecede stabil
Bölge III	Sakral kanal / orta çizgi	Yüksek risk, sıklıkla nörolojik hasar	Genellikle instabil

Roy-Camille sınıflaması, özellikle **vertikal ve transvers sakral kırıkları** için kullanılır. Kırık tipleri genellikle kırığın şekline ve deformasyon yönüne göre değerlendirilir:

Tablo 2: Roy-Camille Sınıflaması (Roy-Camille, 1981)

Tip	Kırığın Özelliği	Klinik Önemi
Tip I	Ekstansiyon kırığı, minimal kayma	Stabil, konservatif yönetim uygun
Tip II	Posterior kayma	Orta derecede instabil, cerrahi gerekebilir
Tip III	Anterior kayma ve retropulsiyon	Instabil, nörolojik risk yüksek, cerrahi endikasyon

Tablo 3. AO/OTA Sınıflaması

AO/OTA sınıflaması sakrum kırıklarını **A, B ve C tipi** olarak gruplar:

- **Tip A:** Stabil kırıklar (ekstansiyon, transvers)
- **Tip B:** Kısmi instabil kırıklar (vertikal veya unilateral instabilite)
- **Tip C:** Tam instabil kırıklar (vertikal ve horizontal instabilite), genellikle cerrahi endikasyonlu

Klinik Önemi

- **Stabil kırıklar:** Konservatif tedavi ve yakın takip uygundur.
- **Orta derecede instabil kırıklar:** Bazı durumlarda perkütan fiksasyon veya minimal invaziv yöntemler gerekebilir.
- **İnstabil kırıklar:** Açık redüksiyon ve internal fiksasyon (ORIF) sıklıkla tercih edilir.

Nörolojik defisitlerin varlığı, her sınıflamada cerrahi yaklaşımı güçlendirir. Ayrıca, eşlik eden pelvik veya spinal yaralanmalar tedavi planlamasında dikkate alınmalıdır (Mears & Velyvis, 2004; Lindahl et al., 2015).

Sakral kırık sınıflamaları, tedavi planlamasında temel bir role sahiptir. Roy-Camille ve Denis sınıflamaları, kırığın yerleşimi ve stabilitesini belirlemeye yardımcı olur. Bu sınıflamalar, özellikle cerrahi planlama ve olası nörolojik komplikasyonların tahmin edilmesinde klinik yol gösterici olarak kullanılır (Denis et al., 1988).

Tedavi Yaklaşımları

Konservatif Tedavi

Stabil, izole sakral kırıklarda konservatif tedavi genellikle yeterlidir. Bu yaklaşım; yatak istirahati, ağrı yönetimi, fizyoterapi ve mobilizasyonu içerir. Konservatif tedavi sırasında düzenli radyolojik takip ile kırığın kaynama durumu izlenir (Bastian et al., 2002).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, özellikle instabil kırıklarda, nörolojik defisitli olgularda veya konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda gereklidir. Cerrahi yaklaşımlar arasında açık redüksiyon ve internal fiksasyon (ORIF), perkütan transsakral vidalama ve minimal invaziv yöntemler bulunmaktadır (Mears & Velyvis, 2004).

Cerrahi karar süreci, kırığın tipi, yerleşimi, eşlik eden pelvik yaralanmalar ve hastanın genel durumuna göre multidisipliner bir değerlendirme gerektirir. Minimal invaziv yöntemler, postoperatif ağrıyı azaltmakta, erken mobilizasyonu desteklemekte ve hastanede kalış süresini kısaltmaktadır (Wang et al., 2018).

Komplikasyonlar ve Prognoz

Sakral kırıklar sonrası komplikasyonlar nörolojik defisitler, kronik ağrı, sakroiliak eklem instabilitesi ve pelvik deformiteler olarak sıralanabilir. Nörolojik komplikasyonlar, genellikle kırığın vertikal instabilitesi ve sinir foraminalarına bası ile ilişkilidir (Koshimune et al., 2009). Erken tanı ve uygun tedavi ile uzun dönem fonksiyonel sonuçlar iyileştirilebilir.

Sonuç

Sakrum kırıkları, nadir görülmelerine rağmen yüksek enerjili travmaların sıklıkla eşlik ettiği kompleks yaralanmalar arasında yer alır. Bu kırıkların yönetimi, hem mekanik stabilitenin hem de nörolojik bütünlüğün korunmasını amaçlamalıdır. Güncel literatür, kırığın tipi, yerleşimi ve eşlik eden pelvik veya spinal yaralanmaların tedavi planlamasında belirleyici olduğunu göstermektedir

Konservatif tedavi, stabil ve izole kırıklarda güvenle uygulanabilirken; instabil kırıklarda veya nörolojik defisit mevcut olduğunda cerrahi fiksasyon kaçınılmazdır. Minimal invaziv tekniklerin gelişimi, cerrahi yaklaşımı daha

güvenli hâle getirmiş, postoperatif ağrıyı azaltmış ve erken mobilizasyonu desteklemiştir. Multidisipliner yaklaşım, özellikle ortopedi, travma cerrahisi ve nöroşirürji ekiplerinin koordinasyonu, hem erken komplikasyonların önlenmesi hem de uzun dönem fonksiyonel sonuçların iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir

Sonuç olarak, sakrum kırıklarının yönetimi, hasta odaklı ve kırık özelliklerine göre planlanmış bir yaklaşım gerektirir. Tanı ve sınıflama sistemlerinin doğru uygulanması, tedavi stratejisinin belirlenmesinde temel rehberdir. Erken tanı, uygun tedavi ve düzenli izlem, hem nörolojik komplikasyonların önlenmesini sağlar hem de hastanın yaşam kalitesini artırır. Gelecekte minimal invaziv tekniklerin ve nörolojik monitorizasyonun daha yaygın kullanımı, sakral kırık tedavisinde fonksiyonel ve morbidite açısından daha iyi sonuçlar sağlayacaktır.

Kaynaklar

- Bastian, L., O'Brien, J., & Smith, W. (2002). Conservative management of sacral fractures. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 16(8), 561–567.
- Consensus for Management of Sacral Fractures. (2023). *Trauma Surgery & Acute Care Open*, 8, e001120.
- Dalbayrak, S., Yaman, O., Ayten, M., Yılmaz, E., & Özer, F. (2014). Sakral kırıkların tanısı ve tedavisi. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Dergisi*, 10(3), 120–130.
- Denis, F., Davis, S., & Comfort, T. (1988). Sacral fractures: An important problem. *Spine*, 13(1), 27–31.
- Koshimune, K., Hashimoto, Y., & Shimizu, T. (2009). Neurological outcomes of sacral fractures. *Spine*, 34(22), 2458–2464.
- Lindahl, J., Lunsjo, K., & Hirschberg, A. L. (2015). Imaging of sacral fractures. *European Spine Journal*, 24(12), 2762–2770.
- Mears, D. C., & Velyvis, J. H. (2004). Sacral fractures: Operative treatment. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 18(8), 547–556.
- Özkal, B., & Seçer, M. (2020). Sakral kırıklar: Güncel yaklaşımlar. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 54(2), 101–110.
- Roy-Camille, R. (1981). Fractures of the sacrum. *Spine*, 6(5), 501–506.
- Wang, H., Zhao, L., & Li, X. (2018). Minimally invasive fixation techniques for sacral fractures. *Injury*, 49(7), 1296–1303.

BÖLÜM 23

Kronotipin Sağlık ve Yeme Davranışları Üzerine Etkisi

Seda Nur Köktürk¹

¹ Arş. Gör., Bayburt Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-1383-9652

1. Kronotipin Tanımı, Değerlendirilmesi ve Türleri

Canlılar, Dünya'nın yaklaşık 24 saatlik ışık-karanlık döngüsünü öngörebilmek ve bu döngüye uyum sağlayabilmek amacı ile kendi endojen zamanlama sistemini geliştirmektedir; bu biyolojik düzenleme sirkadiyen ritim olarak adlandırılmaktadır. Sirkadiyen ritim, beyin ön hipotalamus bölgesinde yer alan suprakiazmatik çekirdekte bulunan merkezi sirkadiyen saat tarafından düzenlenmektedir (Mazri et al., 2019).

Yaklaşık 24 saatlik bir döngü ile işleyen bu içsel zamanlama sistemi, çeşitli sirkadiyen faz belirteçlerini içerir. Bu belirteçlerden biri olan kronotip ya da sirkadiyen tercih, bireyin aktivite-dinlenme döngüsü açısından günün hangi zaman dilimini tercih ettiğini yansıtır. Kronotipe göre bireyler genellikle sabah tipi, ara (intermediate) tipi veya akşam tipi olarak sınıflandırılır (Mazri et al., 2019).

Kronotip kavramı, ilk olarak 1974 yılında ortaya atılmıştır ve “bir organizmanın zamansal organizasyonu” veya “zamansal fenotip” anlamında kullanılmaktadır (Roenneberg vd., 2003). Ayrıca kronotip; bireylerin uyku, beslenme ve fiziksel aktivite düzenleri ile ilgili bireysel sirkadiyen ritmin özelliklerini tanımlar (Takahashi vd., 2018).

Kronotip, genellikle bireylerde sabahçıl ve akşamcıl eğilimleri belirlemeyi amaçlayan ölçekler ile değerlendirilmektedir. Bu ölçekler, bireylerin uyku, fiziksel aktivite ve kendilerini en iyi hissettikleri zamanları ya da diğer bireyler ile kıyaslamalarını sorgulamaktadır. Örneğin, bir soruda “çoğu insandan daha erken kalkarım” gibi ifadeler yer alabilir (Horne ve Östberg, 1976). Kronotipin değerlendirilmesinde en sık kullanılan araçlar, Horne ve Östberg'in 1976 yılında geliştirdiği “Sabahçıl-Akşamcıl Testi” ve Roenneberg ve diğerlerinin (2003) geliştirdiği “Münih Kronotip Anketi” dir (Horne ve Östberg, 1976; Roenneberg vd., 2003). Münih Kronotip Anketi'nin (MCTQ) Türkçeye uyarlanmış versiyonu olan MKA-TR, bireylerin uyku-uyanıklık döngülerini de değerlendirerek kronotip belirlemede kullanılmaktadır. Sağlıklı genç yetişkinlerden oluşan bir Türk örnekleminde geçerlik ve güvenilirlik bakımından test edilmiştir. Türkiye'deki eğitim sistemine uygun olacak şekilde iş programı ile ilgili sorulara okul programı eklenmiştir (Erdoğan vd., 2022).

Öz bildirim ölçekleri ve yapılan fizyolojik ölçümler, bireylerin üç temel kronotipe ayrıldığını göstermektedir: sabahçıl, akşamcıl ve ne sabahçıl ne akşamcıl olan ara tip (Adan vd., 2012). Bu kronotipler arasında, vücut ısısı, kortizol ve melatonin salgılanma zamanlaması gibi fizyolojik farklılıklar bulunmaktadır. Ayrıca, dikkatin ve iş veriminin en yüksek olduğu zamanlar, kronotipe göre değişiklik göstermektedir (Roenneberg vd., 2007).

Sabahçıl bireyler, erken yatıp erken kalkmakta, sabah saatlerinde kendilerini daha iyi hissetmekte ve performansları bu saatlerde zirve yapmaktadır. Buna

karşılık, akşamcıl bireyler geç yatıp geç kalkmakta, sabahları uyanmakta zorlanmakta ve öğleden sonra daha iyi performans sergilemektedir (Pündük vd., 2005). Ara tipler ise sabahçıl ve akşamcıl kronotiplerin arasında bir konuma sahiptir (Roenneberg vd., 2003).

2. Kronotipin Genetik ve Çevresel Belirleyicileri

Kronotip, bireysel faktörler (örneğin, yaş, cinsiyet, kalıtım) kadar çevresel faktörlerden de etkilenmektedir. Bu faktörler arasında doğum sırasında karşılaşılan aydınlık-karanlık döngüsü, yaşanan yerin enlem ve rakımı, bireyin aydınlık maruziyeti gibi unsurlar yer alır (Adan vd., 2012). Çocukluk döneminde genellikle sabahçıl kronotipe sahip olan bireyler, adölesan döneme geçtiklerinde akşamcıl kronotipe kaymakta; yaşlılık döneminde ise tekrar sabahçıl kronotipe dönüş yapmaktadır (McMahon vd., 2019). On sekiz ve otuz yaş arasındaki iki bin yüz otuz beş bireyin dahil edildiği bir çalışmada, bireylerin kronotipleri değerlendirildiğinde, erkeklerin %13,6'sının sabahçıl, %57,5'inin ara ve %28,8'inin akşamcıl olduğu; kadınların ise %17,9'unun sabahçıl, %61,6'sının ara ve %20,4'ünün akşamcıl tipte olduğu belirlenmiştir (Adan ve Natale, 2002).

Adölesanlarda ve yetişkinlerde kronotip, doğu-batı veya kuzey-güney gibi coğrafi değişkenlerden ve kentsel bölgelerde yaşamaktan etkilenebilir (Borisenkov vd., 2012; Natale ve Di Milia, 2011). Kuzeydoğu bölgelerinde kırsal alanlarda yaşamak, sabahçıl kronotip ile ilişkilendirilmektedir. İnsan sirkadiyen ritminin ışığa duyarlı olduğu ve loş yapay ışığın ritmi etkileyebildiği gösterilmiştir. Kırsal ya da kentsel yaşam, aydınlığa maruz kalmasına bağlı olarak farklılık oluşturabilir. Örneğin, kentsel alanlarda insanlar gün içinde daha az güneş ışığa maruz kalırken, gün batımından sonra daha fazla yapay ışığa maruz kalmaktadır. Buna karşın, kırsal bölgelerde doğal ışığa maruz kalan bireylerde içsel sirkadiyen saatin güneş zamanına senkronize olduğu ve gece başlangıcının gün batımında, gece sonunun ise gün doğumundan hemen sonra gerçekleştiği bildirilmiştir. Enlem de kronotip üzerinde etkili bir faktördür. Daha sıcak bölgelerde yaşayan bireylerin, artan sıcaklığa uyum sağlamak amacı ile güne daha erken başladıkları ileri sürülmüştür (Masal vd., 2015). Sonbahar ve kış aylarında doğan bireyler, düşük aydınlık ve yüksek karanlık döngüsüne maruz kaldıkları için genellikle sabahçıl kronotip göstermektedir. İlkbahar ve yaz aylarında doğan bireyler ise yüksek aydınlık ve düşük karanlık döngüsüne maruz kalmaktadır. Bu durum, daha çok akşamcıl kronotip özellikleri göstermelerine yol açmaktadır (Borisenkov vd., 2012; Cavallera ve Giudici, 2008). Akşamcıl kronotip, kapalı alanlarda daha fazla zaman geçirme, düzensiz yaşam biçimi, gün içinde düşük, gece ise yüksek aydınlık maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir (Martin vd., 2012; Vollmer vd., 2012). Kronotipi etkileyebilen diğer yaşam biçimi faktörleri arasında sosyoekonomik durum, kafein gibi uyarıcıların tüketimi, çalışma düzeni ve beslenme yer almaktadır (Stephan, 2002).

3. Biyolojik Saatin Sağlık ve Yeme Davranışları Üzerindeki Etkileri

Kronotip üzerine yapılan araştırmaların artması ile birlikte biyolojik ritim tercihlerinin yalnızca fiziksel ve mental sağlığı korumada değil, aynı zamanda hastalıkların gelişimini etkileyen bir faktör olduğu kabul edilmektedir (Basnet vd., 2017). Bu bağlamda, beslenme alışkanlıklarının bu süreçte önemli bir rol oynadığı açıktır. Yeme bozuklukları, fiziksel sağlığı ve psikososyal işlevleri olumsuz etkileyen ve bireyin yaşamını olumsuz etkileyerek ölümcül sonuçlara yol açabilen mental bozukluklar arasında yer almaktadır. Vücut ağırlığı, vücut şekli ve yeme davranışına yönelik olumsuz tutumların, yeme bozukluklarının oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (Treasure vd., 2020).

Kronotip çeşitleri ve beslenme alışkanlıkları üzerine yapılan çalışmalarda, genellikle sabahçıl ve akşamcıl kronotiplerin karşılaştırılmasına odaklanılmıştır (Dinu vd., 2023; Lotti vd., 2022). Akşamcıl kronotipe sahip bireylerin kahvaltıyı atlama eğiliminde oldukları, akşam saatlerinde enerji açısından yoğun besinleri tüketme ve gece atıştırma alışkanlıkları geliştirdikleri bildirilmiştir (Tan vd., 2020). Bunun yanı sıra, kahvaltıda düşük glisemik indeksli besinleri içeren öğünleri tercih ederken, akşam yemeklerinde yüksek protein ve yağ içeriğine sahip besinler tükettikleri ifade edilmektedir (Henry vd., 2020). Bu beslenme düzeni sonucunda, akşamcıl tipteki bireylerde zayıf glisemik kontrol görülme olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Kelly vd., 2020).

Ayrıca, akşamcıl tipteki bireylerin daha yüksek miktarda karbonhidrat ve yağ aldığı saptanmıştır (Bodur vd., 2021). Akşamcıl kronotipe sahip bireylerde, meyve ve sebze tüketiminin sabahçıl bireylere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (Yu vd., 2020). Bir diğer çalışmada, bu bireylerin daha fazla miktarda alkollü içecek ve tatlı tükettiği; tam tahıllar, balık, sebze ve meyve tüketimlerinin daha az olduğu belirtilmiştir (Lotti vd., 2022). Ek olarak, akşamcıl kronotipli bireylerin gün içinde daha fazla enerji aldıkları, diyet kalitelerinin daha düşük olduğu, Akdeniz diyetine daha az bağlı kaldıkları ve sağlıksız beslenme davranışlarına yatkın oldukları bildirilmiştir (Rodríguez-Muñoz vd., 2020). Akşamcıl kronotipin, beden kütle indeksi (BKİ) değeri ve trigliserit, toplam kolesterol, LDL (düşük yoğunluklu kolesterol), glikoz konsantrasyonları ve düşük HDL-C (High Density Lipoprotein Cholesterol-yüksek yoğunluklu kolesterol) konsantrasyonu ilişkili olduğu bildirilmiştir (Henry vd., 2020). Ayrıca, bu bireylerin anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar ile obezite, diyabet gibi endokrin-metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, uyku bozuklukları ve gece yeme sendromu gibi yeme bozuklukları açısından risk altında olduğu ifade edilmektedir (Najem vd., 2020).

İki yüz dokuz fazla kilolu ve obez katılımcıyı içeren, üç ay takipli randomize kontrollü bir araştırmada katılımcıların kronotiplerine göre enerji dağılımı içeren hipokalorik diyetin, kronotipe göre uyarlanmamış hipokalorik diyetle kıyasla daha

efektif sonuçlar verdiği belirlenmiştir (Galindo Muñoz et al., 2020). İtalyan popülasyonunda yürütüle bir araştırmada ise ara tip ve akşamcıl tip kronotipi olan bireyleirn Akdeniz diyetine uyumunun daha düşük olduğu, yaşlı bireylerde bu ilişkinin doğrulanamadığı belirtilmiştir (Godos et al., 2023). Bu bulguları destekler nitelikte olan İtalyan popülasyonunu içeren bir diğer araştırmada, sabahçıl tiplerin Akdeniz Diyeti'ne uyumlarının daha yüksek olduğu ve bu bulgulara ek olarak akşamcıl tiplerin kahvaltı ve öğle öğününü atladığını ve öğün zamanlarının geciktiği bildirilmiştir (Lotti et al., 2022). Üniversite öğrencilerinin dahil edildiği bir araştırmada da benzer şekilde akşamcıl tipteki öğrencilerin Akdeniz Diyetine uyum düzeylerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca akşamcıl tipteki öğrencilerin daha az meyve, sebze, kurubaklagil, zeytinyağı tükettiği ve daha sık kahvaltı öğününü atladığı saptanmıştır (Rodríguez-Muñoz et al., 2020). Kesitsel olan bir başka araştırmada ise Akdeniz Diyeti'ne uyumu yüksek olan bireylerin sabahçıl tipte olduğu ve uyku kalitelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Naja et al., 2022). Adölesan popülasyonunda yapılan bir araştırmada da yetişkinler ile benzer şekilde akşamcıl tiplerin Akdeniz diyetine uyum derecelerinin düşük olduğu bildirilmiştir (López-Gil et al., 2023).

Japonya'da yürütülen bir araştırmada ise sağlıklı bitkisel besin tüketimi yüksek olan bireylerin daha çok sabahçıl tipte olduğu belirlenmiştir (Kawasaki et al., 2021). Shiraseb vd. (2023), İranlı yetişkinlerde kronotip puanları ile Akdeniz Diyeti'ne benzer bir beslenme düzenini içeren Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları (DASH) diyetinin ilişkili olduğunu bildirmiştir (Shiraseb et al., 2023).

Akşamcıl tiplerin sabahçıl tiplere kıyasla daha fazla atıştırma tüketimi, bu öğünlerin daha çok akşam yemeğinden sonra olduğu ve akşamcıl tiplerin enerji yoğunluğu yüksek besinleri daha fazla tükettiği belirlenmiştir. Ancak aynı çalışmada sabahçıl ve akşamcıl tipler arasında diyet kalitesi, diyet ile alınan enerji ve makro besin ögesi miktarları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (Yang & Tucker, 2022). Bir derleme çalışmasında akşamcıl tipteki yetişkinlerin daha fazla obezite ile ilişkili olan sağlıksız beslenme alışkanlıklarına sahip olduğu saptanmıştır (Mazri et al., 2019). Diğer bir araştırmada akşamcıl tiplerin daha sık kahvaltı öğününü atladığı ve daha fazla işlenmiş besin tükettiği belirlenmiştir (Teixeira et al., 2022).

4. Sonuç ve Öneriler

Mevcut literatür, kronotipin yalnızca uyku-uyanıklık döngüsünü belirleyen biyolojik bir özellik olmanın ötesine geçerek bireylerin davranışsal, fizyolojik ve metabolik profilini şekillendiren önemli bir etmen olduğunu göstermektedir. Genetik yapı, yaş, cinsiyet ve coğrafi koşullar gibi değiştirilemeyen faktörlerin yanı sıra, ışık maruziyeti, yaşam tarzı, çalışma saatleri ve beslenme düzeni gibi çevresel unsurlar da kronotip üzerinde belirgin etkiler oluşturmaktadır. Özellikle akşamcıl kronotipin, düzensiz uyku saatleri, yetersiz güneş ışığına maruziyet ve enerji yoğun besin tüketimi ile karakterize olduğu; bu durumun glisemik kontrol bozuklukları, obezite, kardiyometabolik hastalıklar ve psikiyatrik sorunlar için yatkınlığı artırdığı ortaya konmuştur. Buna karşın, sabahçıl tiplerin daha düzenli uyku paterni, daha yüksek beslenme kalitesi ve Akdeniz Diyeti'ne daha güçlü uyum eğilimi sergilediği dikkat çekmektedir.

Beslenme davranışları özelinde değerlendirildiğinde, akşamcıl bireylerin kahvaltıyı atlama eğilimi, akşam saatlerinde yüksek enerji alımı, gece atıştırmaları ve meyve-sebze tüketiminin düşük olması en belirgin eğilimler arasında yer almaktadır. Bu alışkanlıkların uzun vadede metabolik riskleri artırabileceği düşünülmektedir. Buna ek olarak, kronotipe göre düzenlenmiş diyet müdahalelerinin kilo yönetiminde ve metabolik parametrelerin iyileştirilmesinde daha başarılı sonuçlar verdiği yönünde bulgular mevcuttur. Dolayısıyla kronotip, beslenme tedavisi süreçlerinde dikkate alınması gereken önemli bir biyolojik belirteç olarak öne çıkmaktadır.

Kronotipin beslenme ve yaşam tarzı üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, bireylerin sirkadiyen tercihlerinin geçerli ölçme araçları ile değerlendirilmesi ve müdahalelerin buna göre kişiselleştirilmesi önem kazanmaktadır. Özellikle akşamcıl bireylerde kahvaltı alışkanlığının desteklenmesi, enerji alımının gün içine dengeli dağıtılması ve gece geç saatlerdeki besin tüketiminin azaltılması yararlı olabilir. Sabah saatlerinde doğal ışığa maruziyetin artırılması, akşam saatlerinde parlak ışığın sınırlandırılması ve uyku hijyeninin iyileştirilmesine yönelik stratejiler sirkadiyen uyumu güçlendirebilir. Düzenli fiziksel aktivite ve kafein tüketiminin günün erken saatlerine çekilmesi de metabolik risklerin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca eğitim ve çalışma programlarında kronotip farklılıklarını gözeten daha esnek düzenlemelerin yapılması toplumsal ölçekte fayda sağlayabilir. Son olarak, kronotipin beslenme davranışları ve metabolik sonuçlar üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için uzunlamasına tasarlanmış ve farklı nüfuslarda yürütülen bilimsel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Adan, A., Archer, S. N., Hidalgo, M. P., Di Milia, L., Natale, V., & Randler, C. (2012). Circadian typology: A comprehensive review. *Chronobiology International*, 29(9), 1153–1175.
- Adan, A., Natale, V. (2002). Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiology International*, 19, 709-720.
- Basnet, S., Merikanto, I., Lahti, T., Männistö, S., Laatikainen, T., Vartiainen, E., & Partonen, T. (2017). Associations of common noncommunicable medical conditions and chronic diseases with chronotype in a population-based health examination study. *Chronobiology International*, 34(4), 462–470.
- Bodur, M., Bidar, Ş. N., Yardimci, H. (2021). Effect of chronotype on diet and sleep quality in healthy female students: Night lark versus early bird. *Food Science and Nutrition*, 51(7), 1138-1149.
- Borisenkov, M. F., Fradkova, L. I., Kolomeichuk, S. N. (2012). Factors affecting chronotype of adolescents in the north according to multiple regression analysis. *Chronobiology International*, 29, 1418-1419.
- Cavallera, G. M., Giudici, S. (2008). Morningness and eveningness personality: A survey in literature from 1995 up till 2006. *Personality and Individual Differences*, 44, 3-21.
- Dinu, M., Lotti, S., Napoletano, A., Corrao, A., Pagliai, G., Tristan Asensi, M., et al. (2022). Association between Psychological Disorders, Mediterranean Diet, and Chronotype in a Group of Italian Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(1), 335.
- Erdoğan, Ş., Üçpınar, H. K., & Tavat, B. C. (2022). Validity and Reliability of the Turkish Version of the Munich Chronotype Questionnaire. *Münih Kronotip Anketi Türkçe Formu'nun Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*, 33(4), 274–279.
- Galindo Muñoz, J.S., Gómez Gallego, M., Díaz Soler, I., Barberá Ortega, M.C., Martínez Cáceres, C.M., Hernández Morante, J.J., 2020. Effect of a chronotype-adjusted diet on weight loss effectiveness: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition* 39, 1041–1048. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2019.05.012>
- Godos, J., Castellano, S., Ferri, R., Caraci, F., Lanza, G., Scazzina, F., Alanazi, A.M., Marx, W., Galvano, F., Grosso, G., 2023. Mediterranean diet and chronotype: Data from Italian adults and systematic review of observational studies. *Exp Gerontol* 181, 112284. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2023.112284>

- Horne, J. A., & Östberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4(2), 97–110.
- Kawasaki, Y., Akamatsu, R., Fujiwara, Y., Omori, M., Sugawara, M., Yamazaki, Y., Matsumoto, S., Iwakabe, S., Kobayashi, T., 2021. Later chronotype is associated with unhealthful plant-based diet quality in young Japanese women. *Appetite* 166, 105468. <https://doi.org/10.1016/J.APPET.2021.105468>
- Kelly, R. M., Finn, J., Healy, U., Gallen, D., Sreenan, S., McDermott, J. H., et al. (2020). Greater social jetlag associates with higher HbA1c in adults with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Sleep Medicine*, 66, 1-9.
- López-Gil, J.F., Moreno-Galarraga, L., Mesas, A.E., Gutiérrez-Espinoza, H., López-Bueno, R., Gaffin, J.M., 2023. Is chronotype linked with adherence to the Mediterranean diet among adolescents? The EHDLA study. *Pediatric Research* 2023 94:6 94, 2070–2076. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02703-1>
- Lotti, S., Pagliai, G., Asensi, M.T., Giangrandi, I., Colombini, B., Sofi, F., Dinu, M., 2022. Morning chronotype is associated with higher adherence to the Mediterranean diet in a sample of Italian adults. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 32, 2086–2092.
- Martin, J. S., Hébert, M., Ledoux, E., Gaudreault, M., Laberge, L. (2012). Relationship of chronotype to sleep, light exposure, and work-related fatigue in student workers. *Chronobiology International*, 29, 295-304.
- Masal, E., Randler, C., Beşoluk, Ş., Önder, İ., Horzum, M. B., Vollmer, C. (2015). Effects of longitude, latitude and social factors on chronotype in Turkish students. *Personality and Individual Differences*, 86, 73-81.
- Mazri, F.H., Manaf, Z.A., Shahar, S., Fitri, A., Ludin, M., Kebangsaan Malaysia, U., Raja, J., Aziz, M.A., 2019. The Association between Chronotype and Dietary Pattern among Adults: A Scoping Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, Vol. 17, Page 68 17, 68. <https://doi.org/10.3390/IJERPH17010068>
- McMahon, D. M., Burch, J. B., Youngstedt, S. D., Wirth, M. D., Hardin, J. W., Hurley, T. G., ... & Hebert, J. R. (2019). Relationships between chronotype, social jetlag, sleep, obesity and blood pressure in healthy young adults. *Chronobiology international*, 36(4), 493-509.
- Naja, F., Hasan, H., Khadem, S.H., Buanq, M.A., Al-Mulla, H.K., Aljassmi, A.K., Faris, M.A.I.E., 2022. Adherence to the Mediterranean Diet and Its Association With Sleep Quality and Chronotype Among Youth: A Cross-Sectional Study. *Front Nutr* 8, 805955. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2021.805955/BIBTEX>

- Najem, J., Saber, M., Aoun, C., El Osta, N., Papazian, T., Khabbaz, L. R. (2020). Prevalence of food addiction and association with stress, sleep quality and chronotype: A cross-sectional survey among university students. *Clinical Nutrition*, 39(2), 533-539.
- Natale, V., Di Milia, L. (2011). Season of birth and morningness: comparison between the northern and southern hemispheres. *Chronobiology International*, 28, 727-730.
- Pündük, Z., Gür, H., Ercan, İ. (2005). Sabahçıl-akşamcıl anketi Türkçe uyarlamasında güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 16(1), 40-45.
- Rodríguez-Muñoz, P.M., Carmona-Torres, J.M., Rivera-Picón, C., Fabbian, F., Manfredini, R., Rodríguez-Borrego, M.A., López-Soto, P.J., 2020. Associations between Chronotype, Adherence to the Mediterranean Diet and Sexual Opinion among University Students. *Nutrients* 2020, Vol. 12, Page 1900 12, 1900. <https://doi.org/10.3390/NU12061900>
- Roenneberg, T., Daan, S., Merrow, M. (2003). The art of entrainment. *Journal of Biological Rhythms*, 18(3), 183-194.
- Roenneberg, T., Daan, S., Merrow, M. (2003). The art of entrainment. *Journal of Biological Rhythms*, 18(3), 183-194.
- Shiraseb, F., Mirzababaei, A., Daneshzad, E., Khosravinia, D., Cain, , Clark, C.T., Mirzaei, K., Clark, C.C.T., 2023. The association of dietary approaches to stop hypertension (DASH) and Mediterranean diet with mental health, sleep quality and chronotype in women with overweight and obesity: a cross-sectional study 28, 57. <https://doi.org/10.1007/s40519-023-01581-0>
- Stephan, F. K. (2002). The “other” circadian system: food as a Zeitgeber. *Journal of Biological Rhythms*, 17, 284-292.
- Takahashi, M., Tahara, Y., Tsubosaka, M., Fukazawa, M., Ozaki, M., Iwakami, T., Nakaoka, T., Shibata, S. (2018). Chronotype and social jetlag influence human circadian clock gene expression. *Scientific Reports*, 8(1), 1-10.
- Tan, X., Ciuculete, D. M., Schiöth, H. B., Benedict, C. (2020). Associations between chronotype, MTNR1B genotype and risk of type 2 diabetes in UK Biobank. *Journal of Internal Medicine*, 287(2), 189-196.
- Teixeira, G.P., Guimarães, K.C., Soares, A.G.N.S., Marqueze, E.C., Moreno, C.R.C., Mota, M.C., Crispim, C.A., 2022. Role of chronotype in dietary intake, meal timing, and obesity: a systematic review. *Nutr Rev* 81, 75–90. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUAC044>
- Treasure, J., Duarte, T. A., Schmidt, U. (2020). Eating disorders. *Lancet*, 395(10227), 899-911.

- Vollmer, C., Michel, U., Randler, C. (2012). Outdoor light at night (LAN) is correlated with eveningness in adolescents. *Chronobiology International*, 29, 502-508.
- Yang, C.L., Tucker, R.M., 2022. Snacking behavior differs between evening and morning chronotype individuals but no differences are observed in overall energy intake, diet quality, or food cravings. *Chronobiol Int* 39, 616–625.
- Yu, B. Y. M., Yeung, W. F., Ho, Y. S., Ho, F. Y. Y., Chung, K. F., Lee, R. L. T., et al. (2020). Associations between the chronotypes and eating habits of Hong Kong school-aged children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(7), 2583.

BÖLÜM 24

Prematüre Bebeklerde Çocukluk Çağı Obezitesi Riski

Selen Akçin¹

¹ İstanbul Okan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beslenme Ve Diyetetik ABD.
İstanbul, ORCID: 0009-0002-9496-2624

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (WHO) 37. gebelik haftasından önce doğanlar prematüre olarak adlandırılmaktadır ve her yıl 15 milyon bebek prematüre olarak doğmaktadır. Erken doğumların %90'ı 32 ila <37. gebelik haftaları arasında gerçekleşir ve en erken doğum ölü doğum ve intrauterin büyüme kısıtlılığı sendromları ile bağlantılı karmaşık heterojen bir sendromdur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre erken doğum prevalansı %5 ila %18 arasında değişmektedir. Bu oran düşük gelirli ülkelerde yaklaşık %12 ve yüksek gelirli ülkelerde ise %9'dur (WHO, 2021; Gnavali, 2021). Erken doğumlar Amerika'daki doğumların %10'unu oluştururken Avrupa ülkelerinde doğumların %5-7'sini oluşturmaktadır (Taeusch ve ark., 2005). Türkiye'de ise her yıl canlı doğumların %10'u (150.000) prematüre olarak doğmaktadır (Rapaport, 2004). Prematüre nedenleri anne kökenli, plasental ve fetal kökenli olabilmektedir. Anne kökenli nedenlerin başında annenin geçirdiği enfeksiyonlar, kronik hastalıklar, preeklampsi, yetersiz beslenme, alkol, sigara, uyuşturucu madde kullanımı ve stres gelmektedir. Plasentanın rahim ağzını ve doğum yolunu kapatması, plasentanın ayrılması ve plasental yetmezlik plasental kaynaklı prematüre nedenleridir. Fetal kaynaklı nedenler ise doğuştan oluşan anormallikler ve çoğul gebeliklerdir. (Gnavali, 2021).

Erken doğmuş bebeklerde büyüme yetersizliği kadar fazla kilo alma da riskli bir durumdur. Hızlı büyüme görülen prematüre bebeklerde çocukluk döneminde obezite, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, tip 2 diyabet, insülin rezistansı gibi hastalıklar görülebilmektedir (Daniels, 2005). Prematüre yenidoğanların, zamanında doğmuş bebeklere kıyasla altı ila on altı yaşları arasında çocuklukta obezite olasılığının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (Ou-Yang ve ark., 2020). Doğum sonrası dönem, obezite gibi uzun süreli ve yıkıcı metabolik komplikasyonlarla ilişkili olabilen hem beslenme hem de inflamatuvar yanıtların modellenmesi için hassas bir penceredir.

Çocukluk çağı obezitesi yetişkinlikte artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Prematürite, gebelik yaşına göre küçük veya büyük doğum ağırlığı ve ailede obezite ile ilişkili hastalık öyküsünün bulunması çocuklukta obezite riskini arttıran en önemli faktörlerdir (Ou – Yang ve ark., 2020). Obezite kronik düşük dereceli bir inflamasyon durumudur (Skinner ve ark., 2010). 882 prematüre bebeği içeren büyük bir çalışmada, neonatal inflamasyonun obezitenin başlangıcından önce ortaya çıktığı sonucuna varılmış ve bu da inflamasyonun obezite gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (Perrin ve ark., 2018). Metabolik inflamasyonun başlamasının, anne veya baba ortamından gelen birçok faktörden etkilenebilen doğum öncesi dönemde olduğu düşünülmektedir (Singer & Lumeng, 2017).

McEwen ve Seeman (1999), stresin hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini değiştirebileceğini vurgulamıştır. Bu durum kortizol gibi dolaşımdaki

stres hormonlarının artmasına bağlı olarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde obezite gibi olumsuz sağlık sonuçlarında rol oynayan birincil mekanizmadır.

Bu derleme, prematüre bebeklerde çocukluk çağı obezitesi gelişiminin altında yatan mekanizmayı ve oluşan riskleri anlamayı amaçlamaktadır. Bu bebekleri çocuklukta obezite riskiyle karşı karşıya bırakan birbirine bağlı ve destekleyici birden fazla mekanizma vardır. Bu faktörlerin etkili bir şekilde ele alınması, çocukluk çağı obezitesinin yükünü ve yıkıcı komplikasyonlarını azaltmaya yardımcı olacaktır. Enflamasyon olası bir temel nedendir. Doğum öncesi nedenler arasında epigenetik değişikliklerin yanı sıra plasental inflamasyon da vardır. Hormonal yollardaki bozukluklar ve yüksek serum bilirubin seviyeleri olası nedenlerdendir. Ayrıca doğum sonrası dönemde kilo alma ve emzirme gibi önlenabilir faktörler de belirlenmiştir.

Doğum Öncesi Faktörler

Barker hipotezi ve tutumlu gen hipotezi, yetişkinlikte kronik hastalıklara duyarlılığın, prematüre bebeklerin fazladan yağ ve enerji depolama olasılığını artıran doğum öncesi ve perinatal dönemlerdeki maruziyetten kaynaklanabileceğini ileri sürmektedir (Ou-Yang ve ark., 2020). Bu da enflamasyonun obezite gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Doğum öncesi dönem hem anne hem de baba çevresinden etkilenebilmektedir (Yogev ve Catalano, 2009). Farelerde yapılan çalışmalar hem maternal obezitenin yavrularda yağ dokusu enflamasyonunu artırdığını hem de baba obezitesinin spermde epigenetik değişikliklere yol açtığını ve yavrularda hipotalamik enflamasyonu tetiklediğini ortaya koymuştur (Gnawali, 2021).

Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen ve prematüre bebeklerde obeziteye yol açan düzensizlik

HPA eksenini stresle yakından bağlantılı olduğu düşünölen birincil bir mekanizmadır. Prematüre bebeklerde rahimde ve doğumdan hemen sonra strese maruz kalma oranı yüksektir. İlk anne ayrılığı, yenidoğan yoğun bakım deneyimi ve ardından gelen enfeksiyonlar, vücutun stres tepkisini etkileyen sağlık ve gelişimsel zorluklara neden olabilir. Bu zorluklar ve hastalıklar HPA ekseninin düzensizliğinde de gözlemlenebilir (McEwen ve Seeman, 1999). Yaşamın erken dönemlerinde strese karşı daha yüksek düzeyde HPA reaktivitesi, erken çocukluk ve ergenlik döneminde olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkilidir. Bu süreç, kortizol gibi stres hormonlarının daha yüksek seviyelere çıkmasıyla sonuçlanır ve daha sonraki çocukluk yıllarında ortaya çıkan obezite gibi kardiyovasküler ve metabolik hastalıklara yol açar (Sullivan ve ark., 2019).

Prematüre bebeklerde obeziteye yol açan neonatal serum bilirubini

Prematüre bebeklerde yenidoğan sarılığı yaygındır. Erken doğmuş bebekler, zamanında doğmuş bebeklere göre daha yüksek serum bilirubin düzeylerine daha duyarlıdır. Dolaşımdaki fetal kırmızı kan hücrelerinin hayatta kalma oranının

azalması sonucunda hepatositlerdeki bilirubin yükünde artış olur. Bu, bilirubinin enterohepatik dolaşımının artmasına neden olur. Ek olarak bilirubin konjugasyonunun bozulmasıyla birlikte bilirubin hepatik alımında da azalma olur. Erken doğmuş bebeklerde hepatik ve gastrointestinal olgunlaşmamış hiperbilirubinemi, zamanında doğan yenidoğanlara kıyasla daha yaygın, şiddetli ve süresi genellikle daha uzundur (Watchko ve Maisels, 2003).

Yapılan bir kohort çalışmasında neonatal serum bilirubin düzeyinin daha yüksek olmasının, çocuklukta obezite riskinin de daha yüksek olmasına yol açtığı belirlenmiştir (Zouve ark., 2019). Aşırı bilirubin düzeylerine maruz kalmanın, daha fazla nörogelişimsel sakatlığa yol açan nörotoksisiteye yol açtığı öne sürülmüştür. Bu engeli olan çocuklar sıklıkla daha az fiziksel aktivitede bulunurlar ve gıda alımının düzensizleşmesine ve uykunun bozulmasına neden olan davranış sorunlarına sahiptirler. Bu durumda çocuklukta obezite gelişme riskinin daha yüksek olmasına neden olduğu belirtilmiştir (Wallenstein ve Bhutani, 2013). Ancak bu çalışmanın verilerin 50 yıldan daha uzun bir süre önce toplanmış olması, doğum ağırlıkları, sosyoekonomik durumları, vücut kompozisyonları ve anne gebelik faktörlerinin şu anki erken doğmuş bebeklerden farklı olması gibi bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Ayrıca bu çalışmada çocukluk dönemindeki kalori alımı ve egzersiz seviyeleri de değerlendirilmemiştir. Bu yüzden bilirubin düzeyleri ile çocukluk çağı obezitesi arasındaki ilişkinin hâlâ geçerli olup olmadığını doğrulamak için çok sayıda randomize çalışmanın tekrarlanması gerekmektedir (Gnawali, 2021).

Prematüre bebeklerde obeziteye yol açan hızlı kilo alımı

Prematüre olarak doğan bebeklerde kilo alımı büyümenin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu bebeklerde kilo alma hastanelerden taburcu olmak için kullanılan önemli kriterlerdendir (Kumar ve ark., 2017). Çeşitli çalışmalar, erken yeni doğan büyümesi, erken bebeklik ve taburculuk sonrası büyüme dönemlerini kapsayan kritik doğum sonrası dönemde erken doğmuş bebeklerde hızlandırılmış kilo alımının daha iyi bilişsel sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir (Bartz ve ark., 2015; Ong ve ark., 2015). Bununla beraber bazı çalışmalarda, büyümeyi yakalamayı hızlandıran besin takviyelerinin gelecekte obezite riskini artırdığını ve metabolik sendroma yol açtığını tespit etmişlerdir (Embleton ve ark., 2015). Erken doğan bebekler arasında çocukluk ve ergenlik dönemlerinde aşırı kilo geliştirme riski en yüksek olanlar daha ileri gebelik yaşında doğan bebeklerdir. Doğum ağırlığı ile çocukluk dönemindeki vücut ağırlığı arasında güçlü pozitif ilişki bulunmuştur (Vasylyeva ve ark., 2013). Gebelik yaşına göre küçük olan çocuklar, düşük fiziksel aktivite ve/veya yüksek enerji alımı gibi doğum sonrası çevresel risk faktörlerine maruz kaldıklarında metabolik anormalliklere yatkın olabilirler (Tappy, 2006). Bu nedenle hassas prematüre bebeklerin beslenme yönetiminin uzman bir ekip tarafından yönetilmesi gerekmektedir. Erken beslenme danışmanlığı ve normal büyüme

gidişatını sürdürmek için sağlıklı bir yetiştirme, obeziteyi önlemede temel adımlardır (Gnawali, 2021). Çocuk doktorları ve diyetisyenler, ilişkili risk faktörlerini anlamada ve prematüre çocukların yaşam boyu refahı için gerekli bakımı sağlamak amacıyla diyet modifikasyonu ve diyet rejimi ayarlamaları dahil olmak üzere erken müdahaleyi başlatmada öncü bir role sahiptir (O'Connell ve ark., 2009).

19 çalışmayı karşılaştıran bir meta-analiz, hızlı kilo alımının çocuklukta obezite gelişimi için ciddi bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmıştır. Hızlandırılmış kilo alımı, sekiz ila on bir yaş arası çocuklarda obezite riskini 2,69 kat artırmıştır (Ou-Yang ve ark., 2020). Bu tutarlı bir bulgudur, çünkü diğer çalışmalar yaşamın ilk altı ila on iki ayındaki hızlı doğum sonrası büyümenin metabolik hastalık için güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (Gnawali, 2021). Prematüre doğan çocuklarda obezite gelişimi için erken yaşam risk faktörlerinin belirlenmesi, obeziteyi azaltmaya yönelik erken önleme müdahalelerinin geliştirilmesi açısından önemlidir. Doğum sonrası dönem, beslenmenin çocuğu ömür boyu sürecektir metabolik bozukluklara ve obeziteye yatkın hale getirebileceği kritik bir dönemdir. Düşük doğum ağırlıklı, prematüre ve gebelik yaşına göre küçük bebekler için optimum beslenme ihtiyaçlarının belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (O'Connell ve ark., 2009). Gebelik yaşına göre küçük (SGA) veya gebelik yaşına uygun (AGA) olarak tanımlanan erken doğmuş bebeklerde çocukluk çağı obezitesinde herhangi bir fark görülmemiştir. Ayrıca prematürelilik, daha yüksek vücut kitle indeksi geliştirme riskini 1,2 oranında artırmaktadır (Ou-Yang ve ark., 2020). Bu bulgular daha önce yapılan birçok çalışmayla tutarlıdır (Euser ve ark., 2005; O'Connell ve ark., 2009).

Prematüre bebeklerde obeziteye yol açan beslenme düzeni

Bebeklik dönemi (yaşamın ilk yılı), çocukluk çağı obezitesini önlemek için kritik bir dönemdir. Emzirmenin çocukluk çağı obezitesi için koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir (Pietrobelli ve ark., 2017). Bir meta-analiz, emzirmenin aşırı kilolu ve obez olma olasılığını %13 oranında azalttığını göstermiştir (Horta ve ark., 2015). Başka bir çalışma, emzirmenin her ek ayı fazla kilolu olma prevalansını %4 oranında azalttığını belirtmektedir (Gnawali, 2021). 18 aydan uzun süre anne sütü alan bebeklerin 2.yaşta fazla kilolu/obez olma oranı %26,15'ken, bu oran 18 aydan az anne sütü alan bebeklerde %37,11 olarak bulunmuştur. Bu konuda olası bir açıklama anne sütü alımının, çocuğun yemek tüketimi ve doygunluk hissi kontrolünü geliştirmesidir. Bebeğe verilen ek gıdanın içeriği, bebeğin aldığı kalori miktarı bilgileri düzgün hesaplanması bizi daha net sonuçlara götürecektir (Usta ve ark., 2020). Altı aydan daha uzun süre emzirilenlere kıyasla hiç emzirilmemiş veya altı aydan daha kısa bir süre emzirilen tüm çocuklarda obezite prevalansının daha yüksek görülmesi, emzirmenin çocukluk çağı obezitesinin gelişmesinde önleyici bir faktör olduğunu

düşündürmektedir (Pietrobelli ve ark., 2017). Sadece emzirme aynı zamanda aşırı kilo alımına yol açabilecek tamamlayıcı gıdaların erken verilmesini de önlemektedir. Çalışmalar ayrıca anne sütüyle beslenen bebeklerde protein ve toplam enerji alımının mamayla beslenenlere göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca anne sütü, içerdiği hormonal ve biyolojik faktörler nedeniyle besin alımını ve enerji dengesini düzenler. Anne sütü alımı, çocuğun yemek tüketimi ve doyumluk hissi kontrolünü geliştirir (Usta ve ark., 2020). Emzirme, bebeklik döneminde sağlıklı kilo alımını teşvik ederek, potansiyel olarak bireyi yaşamın ilerleyen dönemlerinde obezite riskini azaltacak şekilde programlayabilir (Pietrobelli ve ark., 2017).

Ayrıca yapılan çalışmalar mamayla beslenen bebeklerin anne sütüyle beslenen bebeklere göre daha yüksek plazma insülin düzeyine sahip olduğunu göstermektedir, bu da yağ birikimini ve adipositlerin erken gelişimini uyarmaktadır. Hazır mama ile beslenen yenidoğanlar ayrıca daha yüksek vücut ağırlığına sahip olma eğilimindedir. Bu durum hem yüksek protein alımının hem de erken yaşamdaki kilo alımının çocuklukta obezitenin gelişmesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (Stettler ve ark., 2002).

Andrews ve ark., (2019) yaptıkları çalışmada farklı miktarlarda sütle beslemenin yenidoğanlarda hastane yatış sırasında benzer kilo alımı ile sonuçlandığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar, her yenidoğanın tatmin edici bir büyüme elde etmek için farklı miktarlarda sütle beslenmeye ihtiyaç duyabileceğinden, prematüre bebekler için beslenme politikalarının bireyselleştirilebileceğini göstermektedir. Prematüre doğan tüm çocukların sağlıklı çocuk kontrolleri sırasında akranlarının büyüme parametrelerine ulaşır ulaşmaz beslenme alışkanlıklarının yeniden değerlendirilmesi de bir öneri olabilir. Risk faktörleri taşıyan prematüre doğan çocuklara beslenme modeli geliştirilmelidir (Vasylyeva ve ark., 2013).

Gaskins ve ark. (2010) yüksek doğum ağırlığının erken doğmuş bebeklerde çocukluk çağı obezitesini öngördüğünü de fark etmiştir. Mekanizma hala tam olarak anlaşılamamıştır, ancak iştah regülasyonunun değişmesini veya insülin sekresyonunu ve hatta hipotalamik inflamasyonu içerebildiği düşünülmektedir. Annenin aşırı beslenmesinin yavruların sağlığına zararlı olduğu ve metabolik sendromun karakteristiği olan yavru fenotipiyle sonuçlanabileceği gösterilmiştir (Portha ve ark., 2011; Vasylyeva ve ark., 2013). Epigenetik faktörlerin, erken doğmuş çocukların obezitesinin etyopatogenezinde önemli olduğu kanıtlanmıştır ve çevresel etki yoluyla gen regülasyonunu temsil etmektedir. Erken doğumdan ziyade erken doğum sonrası büyümenin yakalanmasının, insülin direncinin ve ilgili bozuklukların programlanmasına yol açtığı öne sürülmüştür. Veriler, çocukluğun erken evrelerinde aşırı beslenmenin aşırı kilo alımı açısından kritik öneme sahip olduğunu doğrulamıştır. Ayrıca ileri gebelik yaşının ve annede anemi görülmesinin erken doğan bebeklerde çocukluk çağı obezitesini arttırdığı

görülmektedir (Bondevik ve ark., 2001; Vasylyeva ve ark., 2013; Usta ve ark., 2020).

Çözüm

Prematüre bebekler, özellikle obezite ve metabolik sorunlar olmak üzere uzun vadeli sağlık problemlerine yakalanmaya eğimlidir. Erken doğmuş çocukların çocuklukta obeziteye yakalanma şansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Prematüre çocuklarda, özellikle bebeklik döneminde, hızlı kilo alımı, daha sonraki yaşamda obeziteye katkıda bulunan faktörlerden birisidir. Uzun vadeli obezite riskini en aza indirmek için optimal büyüme kalıplarının oluşturulması veya sağlıklı büyümenin sağlanması gerekmektedir. Bebeklik ve çocukluk döneminde kilonun dikkatli bir şekilde izlenmesi, yaşam tarzı müdahaleleri ve diyet önerileri için sağlık hizmeti sağlayıcılarına zamanında yönlendirme, obezite ile ilişkili yandaş hastalık riskini azaltabilir. Gelecekteki araştırmaların, erken doğmuş bebekler ile çocuklukta obeziteye neden olan nedensel bağlantı arasında geçici bir ilişki bulmak için uzun vadeli ileriye dönük kohort çalışmaları oluşturmaya odaklanması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Andrews, E. T., Ashton, J. J., Pearson, F., Beattie, R. M., & Johnson, M. J. (2019). Early postnatal growth failure in preterm infants is not inevitable. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 104(3), F235–F241. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315082>.
- Bartz, S. K., Karaviti, L. P., Brandt, M. L., Lopez, M. E., Masand, P., Devaraj, S., Hicks, J., Anderson, L., Lodish, M., Keil, M., & Stratakis, C. A. (2015). Residual manifestations of hypercortisolemia following surgical treatment in a patient with Cushing syndrome. *International journal of pediatric endocrinology*, 2015(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13633-015-0014-2>.
- Bondevik, G.T., Lie, R.T., Ulstein, M. & Kvale, G. (2001). Maternal hematological status and risk of low birth weight and preterm delivery in Nepal. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 80(5), 402-408.
- Daniels, S.R., Arnett, D.K., Eckel, R.H., Gidding, S.S., Hayman, L.L. & Kumanyika, S. (2021). Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. Circulation WHO: WHO (2021)Preterm birth.<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> ,111(15), 1999-2012.
- Embleton, N. D., Korada, M., Wood, C. L., Pearce, M. S., Swamy, R., & Cheetham, T. D. (2016). Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Archives of disease in childhood*, 101(11), 1026–1031. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310190>
- Euser, A. M., Finken, M. J., Keijzer-Veen, M. G., Hille, E. T., Wit, J. M., Dekker, F. W., & Dutch POPS-19 Collaborative Study Group (2005). Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *The American journal of clinical nutrition*, 81(2), 480–487. <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.480>
- Gaskins, R. B., LaGasse, L. L., Liu, J., Shankaran, S., Lester, B. M., Bada, H. S., Bauer, C. R., Das, A., Higgins, R. D., & Roberts, M. (2010). Small for gestational age and higher birth weight predict childhood obesity in preterm infants. *American journal of perinatology*, 27(9), 721–730. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253555>
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Buklijas, T., Low, F. M., & Beedle, A. S. (2009). Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nature reviews. Endocrinology*, 5(7), 401–408. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.102>
- Gnawali A. (2021). Prematurity and the Risk of Development of Childhood Obesity: Piecing Together the Pathophysiological Puzzle. A Literature Review. *Cureus*, 13(12), e20518. <https://doi.org/10.7759/cureus.20518>
- Horta, B. L., Loret de Mola, C., & Victora, C. G. (2015). Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 104(467), 30–37. <https://doi.org/10.1111/apa.13133>

- Kumar, R. K., Singhal, A., Vaidya, U., Banerjee, S., Anwar, F., & Rao, S. (2017). Optimizing Nutrition in Preterm Low Birth Weight Infants-Consensus Summary. *Frontiers in nutrition*, 4, 20. <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00020>
- Lobstein, T., Baur, L., Uauy, R., & IASO International Obesity TaskForce (2004). Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 5 Suppl 1, 4–104. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00133.x>
- McEwen, B. S., & Seeman, T. (1999). Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 896, 30–47. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08103.x>
- O'Connell, S., O'Connell, A., O'Mullane, E., & Hoey, H. (2009). Medical, nutritional, and dental considerations in children with low birth weight. *Pediatric dentistry*, 31(7), 504–512.
- Ong, K. K., Kennedy, K., Castañeda-Gutiérrez, E., Forsyth, S., Godfrey, K. M., Koletzko, B., Latulippe, M. E., Ozanne, S. E., Rueda, R., Schoemaker, M. H., van der Beek, E. M., van Buuren, S., & Fewtrell, M. (2015). Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 104(10), 974–986. <https://doi.org/10.1111/apa.13128>
- Ou-Yang, M. C., Sun, Y., Liebowitz, M., Chen, C. C., Fang, M. L., Dai, W., Chuang, T. W., & Chen, J. L. (2020). Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. *PloS one*, 15(5), e0232238. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232238>
- Perrin, E. M., O'Shea, T. M., Skinner, A. C., Bose, C., Allred, E. N., Fichorova, R. N., van der Burg, J. W., & Leviton, A. (2018). Elevations of inflammatory proteins in neonatal blood are associated with obesity and overweight among 2-year-old children born extremely premature. *Pediatric research*, 83(6), 1110–1119. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.313>
- Portha, B., Chavey, A., & Movassat, J. (2011). Early-life origins of type 2 diabetes: fetal programming of the beta-cell mass. *Experimental diabetes research*, 2011, 105076. <https://doi.org/10.1155/2011/105076>
- Qiao Y, Ma J, Wang Y, Li W, Katzmarzyk PT, Chaput JP, et al. Birth weight and childhood obesity: a 12-country study. *Int J Obes Suppl*. 2015;5(Suppl 2):S74–9. Epub 2016/05/07. 10.1038/ijosup.2015.23
- Rapaport, R. (2004). Growth and growth hormone in children born small for gestational age. *Growth hormone & IGF research*, 14,3-6.
- Singer, K., & Lumeng, C. N. (2017). The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *The Journal of clinical investigation*, 127(1), 65–73. <https://doi.org/10.1172/JCI88882>
- Skinner, A. C., Steiner, M. J., Henderson, F. W., & Perrin, E. M. (2010). Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses

- throughout childhood. *Pediatrics*, 125(4), e801–e809. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2182>
- Stettler, N., Zemel, B. S., Kumanyika, S., & Stallings, V. A. (2002). Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics*, 109(2), 194–199. <https://doi.org/10.1542/peds.109.2.194>
- Sullivan, M. C., Winchester, S. B., & Msall, M. E. (2019). Prematurity and cardiovascular risk at early adulthood. *Child: care, health and development*, 45(1), 71–78. <https://doi.org/10.1111/cch.12616>
- Tausch, H.W., Ballard, R.A., Avery, M.E. & Gleason, C.A. (2005). *Avery's Diseases of the I. Newborn*. Saunders Book Company.
- Tappy L. (2006). Adiposity in children born small for gestational age. *International journal of obesity*, 30 Suppl 4, S36–S40. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803517>
- Vasylyeva, T. L., Barche, A., Chennasamudram, S. P., Sheehan, C., Singh, R., & Okogbo, M. E. (2013). Obesity in prematurely born children and adolescents: follow up in pediatric clinic. *Nutrition journal*, 12(1), 150. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-150>
- Villar, J., Giuliani, F., Figueras-Aloy, J., Barros, F., Bertino, E., Bhutta, Z.A. & Kennedy, S.H. (2019). Growth of preterm infants at the time of global obesity. *Arch Dis Child*, 104, 725–727.
- Wallenstein, M. B., & Bhutani, V. K. (2013). Jaundice and kernicterus in the moderately preterm infant. *Clinics in perinatology*, 40(4), 679–688. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.07.007>
- Watchko, J. F., & Maisels, M. J. (2003). Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 88(6), F455–F458. <https://doi.org/10.1136/fn.88.6.f455>
- Yogev, Y., & Catalano, P. M. (2009). Pregnancy and obesity. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 36(2), 285–viii. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2009.03.003>
- Zou, L., Yu, H., He, Y., Luo, L., Dong, W., Zhang, J., Lei, X., & Wieg, C. (2019). Associations between Neonatal Serum Bilirubin and Childhood Obesity in Term Infants. *Scientific reports*, 9(1), 14575. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51043-w>

BÖLÜM 25

Otofaji ve Nörodejeneratif Hastalıklar: Beynin Kendi Kendini Kurtarma Mekanizması*

İlknur Karakaya¹ & Songül Demir²

* Bu bölüm, IHSLC 2025 8th International Health Science and Life Congress (16–19 April 2025)'te çevrim içi sözel bildiri özeti olarak sunulan çalışmanın genişletilmiş ve yeniden yapılandırılmış hâlidir.

¹ Öğr. Gör. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hatay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0002-8506-0090

² Öğr. Gör. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hatay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0001-7170-429X

GİRİŞ

Otofaji, hücrel enerji dengesinin sağlanması, toksik proteinlerin uzaklaştırılması ve oksidatif stresin azaltılması gibi temel biyolojik süreçlerde kritik bir rol oynayan korunmuş bir mekanizmadır (Mizushima & Levine, 2020). Son yıllarda, otofajinin yaşlanma ile ilişkili nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde merkezi bir role sahip olduğu net biçimde ortaya konmuştur (Finkbeiner, 2020). Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), Huntington hastalığı (HH) ve amiotrofik lateral skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif hastalıklar, anormal protein agregasyonlarının birikimi ve mitokondriyal disfonksiyonla karakterizedir. Bu süreçlerin önemli bir bölümünde otofajinin bozulması veya yetersiz çalışması temel belirleyicidir. Bu bölümde otofajinin moleküler mekanizmaları, nörodejeneratif hastalıkların patogenezi ile ilişkisi ve potansiyel terapötik hedefler çok yönlü bir bakış açısıyla ele alınmaktadır.

1. OTOFAJİNİN BİYOLOJİK TEMELLERİ VE HÜCRESEL HOMEOSTAZDAKİ ROLÜ

Otofaji, fagofor adı verilen başlangıç membranlarının sitoplazmik bileşenleri sarmasıyla çift zarlı otofagozomların meydana geldiği, hücrel homeostaz açısından vazgeçilmez bir zar taşıma ve geri dönüşüm sürecidir (Mizushima & Komatsu, 2011; Bento et al., 2016). Olgunlaşan otofagozomların lizozomlarla kaynaşması sonucunda, hücre içi içerik lizozomal hidrolazlar aracılığıyla parçalanır ve yeniden kullanılabilir yapı taşlarına dönüştürülür. Bu katabolik yol, gelişimsel süreçlerden programlanmış hücre ölümüne, enfeksiyon kontrolünden kanser biyolojisine, nörodejeneratif hastalıklardan miyopatilerin patogeneze kadar pek çok fizyolojik ve patolojik durumda kritik işlevler üstlenir (Finkbeiner, 2020; Frake et al., 2015).

Evrimsel olarak oldukça korunmuş olan otofaji, hücrenin kendi sitoplazmik içeriklerini lizozomal sistem aracılığıyla parçalayıp geri dönüştürdüğü temel bir homeostatik mekanizmadır. Memelilerde üç ana otofaji türü tanımlanmıştır: makrotofaji, mikrotofoji ve şaperon-aracılı otofaji. Bunlar arasında makrotofaji, hem fizyolojik koşullarda hem de stres altında en iyi karakterize edilen ve en yaygın işlevsel sonuçlara sahip olan alt tiptir (Mizushima & Komatsu, 2011). Makrotofaji; uzun ömürlü proteinlerin, hasarlı mitokondri gibi organellerin, lipofuskin benzeri atık ürünlerin ve agregasyona eğilimli protein komplekslerinin topluca uzaklaştırılmasını sağlayan temel bir hücrel temizleme mekanizmasıdır (Mizushima & Levine, 2020).

Makrotofajinin başlatıcı yapısı olan fagoforlar, sitoplazmik materyali fincan biçimindeki çift zarlı bir yapı içinde sarar. Fagoforun kapanmasıyla olgun otofagozom oluşur; bu yapı mikrotübüller boyunca mikrotübül düzenleyici

merkezine doğru taşınarak lizozomlara yaklaşır ve lizozomal hidrolazlarla birleşmesinin ardından otolizozomlarda içerik yıkımı gerçekleşir (Nixon, 2013). Bu süreç, hücrede bozulmuş veya toksik hale gelmiş protein ve organellerin temizlenmesi açısından yaşamsal önem taşır.

Otofajinin moleküler mekanizmalarının anlaşılması, özellikle mayada tanımlanan ve daha sonra memelilerde de büyük ölçüde korunduğu gösterilen Atg (autophagy-related) genlerinin keşfi ile mümkün olmuştur (Nakatogawa et al., 2009). Atg genlerinin tanımlanması, otofajinin biyogenez, düzenleme ve işlev mekanizmalarının detaylı biçimde çözülmesine olanak sağlamış; stres yanıtı, immün düzenleme, nörogenezi destekleme ve proteostazın sürdürülmesi gibi geniş bir işlev yelpazesini açıklığa kavuşturmuştur (Kaushik & Cuervo, 2018; Hansen et al., 2018).

Evrimsel düzeyde otofajinin temel işlevi, özellikle açlık ve enerji yetersizliği gibi stres koşullarında büyük moleküllerin parçalanarak hücreye temel yapı taşlarının sağlanmasıdır (Mizushima & Komatsu, 2011). Bununla birlikte otofaji, erken embriyonik gelişimin desteklenmesi, apoptotik hücre kalıntılarının temizlenmesi, antijen sunumu, enfeksiyon ajanlarının eliminasyonu ve kümelenmeye eğilimli toksik proteinlerin uzaklaştırılması gibi ek fizyolojik işlevlerde de önemli roller üstlenir (Deretic & Kroemer, 2022; Levine & Kroemer, 2019). Otofaji kusurları ise kanser gelişimi, metabolik hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve belirli kas hastalıkları dahil olmak üzere birçok patolojik tablonun ortaya çıkmasına katkıda bulunur (Rubinsztein et al., 2011; Finkbeiner, 2020).

Otofajinin düzenlenmesi çok yönlü sinyaller tarafından yönetilir. Açlığa yanıt olarak otofajinin indüklenmesi, özellikle mTOR (mechanistic target of rapamycin) sinyal yolunun baskılanması ve JNK (c-Jun N-terminal kinaz) aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşirken; hücresel enerji kaybı AMPK (AMP-activated protein kinase) aktivasyonu ile otofajiyi tetikler. Kalsiyum sinyalleme, siklik AMP düzeyleri, kalpain aktivitesi ve inositol trisfosfat (IP₃) reseptörü de otofaji akımının modülasyonunda önemli rol oynayan bileşenlerdir (Metcalf et al., 2012). Bu karmaşık düzenleme ağı, otofajinin hücre çevresine adaptasyonu temelinde dinamik bir kontrol mekanizması olduğunu göstermektedir.

2. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA OTOFAJİNİN ROLÜ

Nörodejeneratif hastalıklar (NDH), ilerleyici nöronal kayıp, proteostaz bozukluğu ve hücre içi protein agregatlarının birikimi ile karakterize edilen, çoğunlukla geri dönüşümsüz seyirli hastalık gruplarını oluşturur (Frake et al., 2015). Bu hastalıklarda ortak patolojik özellik, yanlış katlanmış veya

agregasyona eğilimli proteinlerin birikmesiyle nöronal işlevin giderek bozulmasıdır.

Beypinde otofajinin kritik önemi, nöronlara özgü çekirdek otofaji proteinlerinin — özellikle ATG7 ve ATG5 — silindiği fare modellerinde, herhangi bir ek patolojik etken olmaksızın belirgin nörodejeneratif fenotiplerin ortaya çıkmasıyla açıkça gösterilmiştir (Hara et al., 2006; Komatsu et al., 2006). Bu çalışmalar, otofajinin nöronal sağkalım ve yapısal bütünlük için vazgeçilmez olduğunu ortaya koymuştur.

Otofajinin nörolojik bütünlükteki en önemli işlevlerinden biri aksonal homeostazın sürdürülmesidir. Otofaji kaybı, özellikle Purkinje hücreleri ve diğer uzun aksonlu nöronlarda aksonal distrofilerin, şişkinliklerin ve ilerleyici dejenerasyonun ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Komatsu et al., 2007). Bu durum, otofajinin yalnızca hücre gövdesinde değil, aynı zamanda aksonal bölgelerde de aktif biçimde işlediğini göstermektedir.

Otofaji, ayrıca nörodejeneratif hastalıkların çoğunda biriken agregasyon eğilimli proteinlerin temizlenmesinde temel bir rol üstlenir. Bunlar arasında:

- poliglutamin genişlemeli huntingtin (Huntington hastalığı) (Ravikumar et al., 2004),
- mutant α -sinüklein (Parkinson hastalığının bazı formları) (Cuervo & Wong, 2014),
- mutant TDP-43 (ALS) (Xie et al., 2022),
- vahşi tip ve mutant tau (çeşitli demans tipleri) (Uddin et al., 2018)

gibi hastalık ilişkili proteinler yer almaktadır.

2.1. Alzheimer Hastalığında Otofaji Bozuklukları ve Protein Agregasyonunun Birikimi

Alzheimer hastalığı (AH), nörodejeneratif hastalıklar arasında en yaygın görülen form olup, amiloid öncü protein (APP) metabolizmasından türeyen beta-amiloid (A β) plakları ile hücre içi hiperfosforile tau proteininden oluşan nörofibriler yumaklarla karakterizedir. A β ve tau birikimi sinaptik iletimi bozarak nöronal dejenerasyona yol açar (Selkoe & Hardy, 2016). Normal şartlarda otofaji, bu agregasyona eğilimli patolojik proteinlerin temizlenmesinde merkezi bir rol üstlenir; ancak otofajik akışın bozulması bu toksik proteinlerin birikimini kolaylaştırarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (Nixon, 2013; Frake et al., 2015).

AH patogenezinin ilişkin ilk önemli bulgulardan biri, etkilenen nöronlarda otofajik veziküllerin belirgin birikimi olmuştur (Cataldo et al., 1996). Başlangıçta artmış otofaji aktivitesi olarak yorumlanmış olsa da, daha güncel çalışmalar bu

birikimin, otofagozomların lizozomlarla yeterli şekilde kaynaşmadığı bozulmuş otofajik akıştan kaynaklandığını göstermiştir (Boland et al., 2008). Bu durum, otofajik degradasyonun yalnızca başlangıç basamaklarında değil, akışın tamamında (özellikle füzyon ve yıkım aşamalarında) bir aksama olduğunu ortaya koymaktadır.

Otofajik akış bozukluğunun önemli nedenlerinden biri, AH'nin genetik formlarında sıkça görülen presenilin-1 (PS1) ve presenilin-2 (PS2) mutasyonlarıdır. PS1 yalnızca γ -sekretaz kompleksinin bir bileşeni olmakla kalmaz; aynı zamanda lizozomal vaküolar H^+ -ATPaz (V-ATPaz) kompleksinin taşınmasını düzenleyerek lizozomal asitlenmeyi sağlar (Han et al., 2021). PS1/PS2 mutasyonları, lizozom asitlenmesini bozarak proteolitik aktiviteyi azaltır, otofagozom–lizozom füzyonunu engeller ve bunun sonucunda otofagozom birikimine yol açar. Bu mutasyonların APP metabolizmasını değiştirerek A β birikimini artırdığı ve lizozomal patolojiye yol açtığı da gösterilmiştir (Sherrington et al., 1995; Shen et al., 2007). Lizozomal fonksiyonun yeniden sağlanması otofajik akışı kısmen düzeltebilir; örneğin cAMP aracılı tedaviler, presenilin-mutant hücrelerde lizozomal pH'ı normalleştirerek otofajiyi iyileştirmiştir (Coffey et al., 2014).

AH patogenezi, yalnızca otofagozom–lizozom füzyonundaki aksaklıklarla sınırlı değildir; aynı zamanda otofagozom biyogenezindeki bozukluklarla da ilişkilidir. Bu bağlamda otofajinin erken aşamalarında kritik rol oynayan Beclin-1'in (BECN1) ekspresyonunun AH beyinlerinde belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir (Pickford et al., 2008). Nöronlarda aktive olan kaspaz-3'ün Beclin-1'i parçaladığı ve bunun otofagozom oluşumunu daha da azalttığı gösterilmiştir (Nixon, 2013). APP transgenik farelerin Beclin-1 haploinsüfasyonu ile çaprazlanması A β birikimini belirgin şekilde artırmış, otofaji bozulmasının patolojiye doğrudan katkıda bulunduğunu göstermiştir (Pickford et al., 2008). Bu bulgular, AH'nin hem otofagozom oluşumunda hem de otofagozom bozunmasında çift yönlü bir otofaji kusuru içerdiğini ortaya koymaktadır.

Beclin-1'daki bozulma yalnızca nöronlara özgü değildir; mikrogliyalarda da BECN1 ve retromer bileşenlerinin azaldığı gösterilmiştir (Lucin et al., 2013). Retromer kaybı, mikroglianin fagositik işlevini ve A β temizleme kapasitesini sınırlamakta, böylece AH patolojisine non-nöronal bir katkı sağlamaktadır. Bu sonuçlar, otofaji disfonksiyonunun beyin bağlamında hücrel savunmayı çok boyutlu olarak zayıflattığını göstermektedir.

AH patolojisinde yer alan iki ana toksik protein olan A β ve tau, otofaji süreçleriyle yakından ilişkilidir. Otofajinin farmakolojik veya genetik yollarla indüklenmesi tau birikimini azaltırken (Wang et al., 2009; Schaeffer et al., 2012), otofaji kaybı (örneğin nöronal ATG7 eksikliği) fosfo-tau birikimini hızlandırarak

erken nörofibriler yapıların gelişimine benzer bir fenotipe yol açmaktadır (Inoue et al., 2012). A β da otofajinin önemli substratlarından biridir; ancak A β metabolizmasında otofajinin rolü iki yönlüdür. Bir yandan otofajik degradasyon A β düzeylerini azaltırken (Nixon, 2013), diğer yandan otofajik veziküllerin APP ve PS1 içermesi nedeniyle A β üretiminin bir bölümünün otofajik organeller içinde gerçekleştiği gösterilmiştir (Yu et al., 2005). Nitekim nöronal ATG7 eksikliğinin APP transgenik farelerde A β salgısını azalttığı, ancak hücre içi A β birikimini artırdığı bildirilmiştir (Pickford et al., 2008). Bu bulgular otofajinin AH'de hem koruyucu hem de belirli koşullarda patolojik süreci hızlandırıcı olabileceğine işaret etmektedir.

Alzheimer hastalığında otofaji; protein agregatlarının uzaklaştırılması, APP metabolizması, lizozomal fonksiyon ve mikroglial temizleme mekanizmalarının odağında yer alan çok boyutlu bir süreçtir. AH patogenezinde otofajinin rolü tek yönlü bir bozukluk değil, hastalığın evresine ve etkilenmiş hücresel alt popülasyonlara göre değişen kompleks ve dinamik bir mekanizma olarak görülmelidir.

2.2. Parkinson Hastalığında Otofaji Bozuklukları ve α -Sinüklein Birikiminin Patogenezi

Parkinson hastalığı (PH), substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların progresif kaybı ve sitoplazmik Lewy cisimcikleri içerisinde biriken α -sinüklein (α -syn) agregatları ile karakterize edilen yaygın bir nörodejeneratif hastalıktır (Poewe et al., 2017). Normal fizyolojik koşullarda otofaji, α -sinüklein başta olmak üzere agregasyona eğilimli proteinlerin hücreden uzaklaştırılmasında kritik rol oynar. Ancak PH'de otofajik akışın bozulması, hem α -sinüklein birikimini artırmakta hem de mitokondriyal bütünlüğün kaybedilmesine yol açarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (de Vries et al., 2013).

PH'nin patogenezinde α -sinüklein birikimi merkezi bir role sahiptir. α -syn geninin tek başına çoğalması dahi kalıtsal PH'ye neden olabilecek düzeyde toksik bir proteostaz bozukluğu yaratmaktadır (Singleton et al., 2003). Artmış α -syn seviyeleri, hem hücre kültüründe hem Drosophila modellerinde hem de memeli beyinlerinde otofajiyi engellemektedir. Bunun temel mekanizması, otofagozom oluşumu için zorunlu bir transmembran protein olan ATG9'un yanlış yerleşimine neden olmasıdır (Winslow et al., 2014). Benzer şekilde, otozomal dominant PH'nin önemli genetik nedenlerinden biri olan VPS35 D620N mutasyonu, retromer fonksiyonunu bozarak ATG9 taşınmasını aksatır ve aynı tip otofaji kusuruna yol açar (Zavodszky et al., 2014). Bu durum, PH'de hem α -syn birikimi hem de otofaji bozukluğunun karşılıklı olarak birbirini güçlendirdiğini göstermektedir.

Otofaji ile PH arasındaki genetik bağlantılardan biri de LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase 2) mutasyonlarıdır. LRRK2, otozomal dominant PD'nin en yaygın nedenidir (Healy et al., 2008). LRRK2'nin otofaji üzerindeki etkisi çift yönlüdür: Bazı çalışmalar LRRK2'nin otofajiyi negatif düzenlediğini, siRNA ile baskılanmasının otofajiyi artırdığını bildirmiştir (Plowey et al., 2008; Alegre-Abarrategui et al., 2009). Buna karşın, hem vahşi tip hem de G2019S mutant LRRK2'nin aşırı ekspresyonunun, özellikle AMPK veya ERK1/2 sinyal yolları aracılığıyla oto-fajiyi artırabildiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Plowey et al., 2008; Bravo-San Pedro et al., 2013). Bu bulgular, LRRK2'nin otofaji düzenlenmesindeki rolünün bağlama, hücre tipine ve ekspresyon düzeyine göre değişebileceğini göstermektedir.

Parkinson hastalığında otofaji ile en güçlü bağlardan biri mitofaji yoluyla ortaya çıkar. Mitokondriyal kalitenin korunmasında görev alan PINK1 ve Parkin proteinleri, hasarlı mitokondrilerin seçici eliminasyonunu sağlayan mitofajinin ana düzenleyicileridir (Checler, & Alves, 2022). PINK1 zar potansiyeli kaybolan mitokondrilere birikir ve Parkin'in aktivasyonunu sağlayarak mitokondrinin ubiquitin işaretlenmesi ve otofajik eliminasyonunu başlatır (Narendra et al., 2008; Geisler et al., 2010). PINK1 veya Parkin kaybı, otozomal resesif juvenil PD'nin temel nedenleri arasındadır (Kitada et al., 1998; Valente et al., 2004). Hücre kültürü çalışmalarında bu proteinlerin kaybının mitokondriyal temizliği bozduğu açıkça gösterilmiş olsa da, bazı in vivo modellerde Parkin eksikliğinin mitofaji üzerindeki etkilerinin daha hafif olması, patogenezin tür ve yaşa özgü olabileceğini düşündürmektedir (McWilliams et al., 2018). Mitofaji bozukluğu, enerji üretiminde aksama, ROS artışı ve dopaminerjik nöron duyarlılığında yükselme gibi PH'ye özgü patolojilerin temelinde yer almaktadır.

Parkin ayrıca α -sinüklein eliminasyonunda da rol oynar. Sıçan modellerinde Parkin aşırı ekspresyonu, α -syn dahil olmak üzere çeşitli toksik proteinlerin otofajik temizliğini hızlandırmış ve nöronal sağkalımı artırmıştır (Park et al., 2013). Bu bulgular, PH patogenezinde protein agregatlarının eliminasyonu ile mitokondriyal kalitenin korunması arasında sıkı bir ilişki bulunduğunu göstermektedir.

Parkinson hastalığı; α -sinüklein birikimi, otofagozom oluşum kusurları, LRRK2 aracılı otofaji düzenleme bozuklukları ve PINK1–Parkin mitofaji eksikliği gibi çok katmanlı otofaji bozuklukları ile karakterizedir. Bu mekanizmalar birlikte çalışarak dopaminerjik nöron kaybını hızlandırmakta ve hastalığın ilerleyici doğasını şekillendirmektedir. Dolayısıyla PH'nin patogenezi, otofajinin hem proteostaz hem de mitokondriyal homeostazın sürdürülmesindeki rollerinin bütüncül bir şekilde bozulduğu karmaşık bir süreci yansıtmaktadır.

2.3. Amyotrofik Lateral Sklerozda (ALS) Otofaji Bozuklukları ve Motor Nöron Dejenerasyonu

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), yetişkinlerde görülen motor nöron hastalıklarının en yaygın formu olup, üst ve alt motor nöronların ilerleyici kaybıyla karakterize edilir (Brown & Al-Chalabi, 2017). Vakaların büyük çoğunluğu sporadik olmakla birlikte yaklaşık %10–20’si ailevidir ve bu olgularda giderek genişleyen bir gen yelpazesinin hastalık patogenezeine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Renton et al., 2014). ALS’de tanımlanan genetik değişikliklerin büyük bir kısmı, doğrudan ya da dolaylı biçimde otofaji ve proteostaz mekanizmalarını etkilemektedir.

ALS ile otofaji arasındaki en erken tanımlanan bağlantılardan biri, SQSTM1 geninde kodlanan iskele proteini p62 üzerindeki mutasyonlardır. p62, ubiquitinlenmiş protein agregatlarını, otofagozom membranındaki lipidlenmiş LC3-II’ye bağlayarak otofaji aracılı temizlemeyi başlatan önemli bir adaptör proteindir (Bjørkøy et al., 2005). ALS hastalarında hem nokta mutasyonları hem de delesyonlar tanımlanmıştır (Fecto et al., 2011; Rubino et al., 2012). p62 sadece ALS’de değil, Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da protein agregatlarının önemli bir bileşeni olarak yer alır (Dong et al., 2022). Bununla birlikte, SQSTM1 mutasyonlarının otofaji akışı üzerindeki spesifik etkileri henüz tam olarak tanımlanamamıştır; çünkü mutasyonlar proteinin farklı fonksiyonel bölgelerine dağılmıştır ve etkileri heterojendir. Benzer şekilde, ALS ile ilişkili bir diğer adaptör protein olan optineurin (OPTN) mutasyonları da hastalığa neden olabilmektedir. Optineurin, hem kargo seçici otofajide hem de patojen eliminasyonunda (ksenofaji) rol alır (Slowicka et al., 2016). OPTN mutasyonlarının da p62 benzeri şekilde protein agregatlarına bağlanabildiği ve ALS hastalarında inklüzyon cisimciklerinde biriktiği gösterilmiştir (Maruyama et al., 2010).

ALS’de en yaygın genetik neden ise C9ORF72 genindeki intronik hekzanükleotid tekrar genişlemesidir (DeJesus-Hernandez et al., 2011). C9ORF72 proteininin tam işlevi henüz net olarak belirlenmemiş olsa da endozomal–lizozomal yollarda rol oynadığı ve otofagozom membranlarıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Farg et al., 2014). C9ORF72’nin siRNA ile baskılanması, LC3-II düzeylerini artırmakta, ancak bu artışın otofajik aktivitedeki artışı mı yoksa otofajik akıştaki tıkanmayı mı yansıttığı henüz tam açıklığa kavuşturulamamıştır (Webster et al., 2016). Bu bulgular, C9ORF72’nin otofaji ile ilişkili karmaşık bir rol oynayabileceğini ve hem işlev kaybı hem de toksik tekrar ürünlerinin ALS patogenezeine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

ALS'de otofajiyi doğrudan etkileyen bir diğer gen DCTN1 (dynactin 1)'dir. DCTN1, dinein–dinaktin motor kompleksinin bir bileşeni olup, otofagozomların akson boyunca lizozom açısından zengin bölgelere taşınması için zorunludur (Hafezparast et al., 2003). Motor nöronlar, uzun aksonları nedeniyle özellikle verimli otofagozomal taşımaya bağımlıdır. DCTN1 mutasyonları, bu taşımayı bozarak otofagozom birikimine, füzyon bozukluklarına ve artmış toksisiteye yol açmaktadır (Laird et al., 2008). Bu tür aksonal taşıma bozukluklarının hem hücre kültürü hem *Drosophila* hem de memeli modellerinde nöronal ölümle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Yamamoto et al., 2010). DCTN1 mutasyonlarının ayrıca Parkinsonizm ve davranışsal değişikliklerle seyreden Perry sendromuna da neden olması, dinaktin aracılı taşımadaki bozuklukların farklı nörodejeneratif hastalıklara ortak bir patolojik temel sağlayabileceğini göstermektedir (Farrer et al., 2009).

ALS'de otofaji bozukluğu tek bir mekanizma üzerinden ortaya çıkmamaktadır. p62 ve optineurin gibi adaptör proteinlerdeki mutasyonlar kargo tanıma ve seçici otofaji basamaklarını etkilerken; C9ORF72 mutasyonları endozomal–lizozomal dinamikleri ve otofagozomal membran oluşumunu etkileyebilir. Öte yandan DCTN1 mutasyonları, otofagozomların akson boyunca taşınmasını bozarak özellikle motor nöronlara özgü duyarlılık oluşturur. Bu etkileşimli mekanizmalar, motor nöronların proteostaz yüküne karşı hassasiyetini artırmakta ve hastalığın karakteristik ilerleyici seyrini şekillendirmektedir.

2.4. Huntington Hastalığında (HD) Otofaji Bozuklukları ve Mutant Huntingtin ile Etkileşimli Mekanizmalar

Huntington hastalığı (HD), huntingtin (HTT) proteinini kodlayan gendeki CAG trinükleotid tekrar genişlemesi nedeniyle ortaya çıkan, otozomal dominant kalıtılan bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu tekrarların uzaması mutant huntingtin (mHTT) proteininin poliglutamin (polyQ) uzantılarını oluşturmaya ve toksik protein agregatlarının birikmesine yol açar (Walker, 2007). HD patolojisinin erken dönemlerinden itibaren otofaji yolunda belirgin değişiklikler bulunduğu gösterilmiş ve otofaji, hastalığın hem nedenleri hem de sonuçları açısından merkezi bir konuma yerleşmiştir.

HD'de otofajinin rolü ilk olarak, hem hastaların beyin dokularında hem de transgenik HD fare modellerinde otofajik belirteçlerin (LC3-II, p62) artmış seviyeleri ile dikkati çekmiştir (Kegel et al., 2000; Kuma et al., 2004). Bu artış, başlangıçta artmış otofaji indüksiyonunun bir göstergesi olarak yorumlanmış olsa da, daha kapsamlı analizler otofajik yapıların işlevsel olmadığını ortaya koymuştur. Özellikle HD modellerinde görülen otofagozomların “boş” olduğu, yani mitokondriler ve lipid damlacıkları gibi kargoların etkili şekilde sekestre edilmediği belirlenmiştir (Martinez-Vicente et al., 2010). Bu bulgu, otofagozom sayısındaki artışın verimli protein yıkımıyla ilişkili olmadığını, dolayısıyla otofajik akışın tamamında belirgin bir bozulma bulunduğunu göstermektedir.

Otofajik disfonksiyonun mekanizmalarından biri, HD modellerinde mTOR'un huntingtin agregatlarına hapsedilmesi sonucu mTOR sinyalinin inhibe olmasıdır (Ravikumar et al., 2004). mTOR inhibisyonu genellikle otofaji indüksiyonu ile ilişkilidir; ancak HD'de bu inhibisyona rağmen otofaji çıktıları bozulmaktadır. Bunun nedeni, pozitif otofaji düzenleyicisi Beclin-1'in de huntingtin agregatlarına bağlanarak sequestre edilmesi ve böylece otofagozom oluşumunun aksamasıdır (Shibata et al., 2006). Bu çift yönlü engellenme, HD'de otofaji aktivasyonunun yapısal ve fonksiyonel olarak bozulduğunu ortaya koyar.

Mutant huntingtin proteini sadece otofaji komponentlerini etkilemekle kalmaz; aynı zamanda otofaji düzenleyicileri ile doğrudan etkileşerek süreci kontrol eder. HTT ile etkileşime giren Rab5 ve Rhes gibi küçük GTPazların otofajinin pozitif düzenleyicileri olduğu bilinmektedir (Ravikumar et al., 2004; Subramaniam et al., 2009). İlginç olarak, poliglutamin tekrar bölgesinden yoksun, yani mutant olmayan formdaki HTT, hem hücresel hem de in vivo modellerde otofajiyi indükleyerek mutant HTT'nin toksisitesine karşı koruyucu bir etki göstermektedir (Ochaba et al., 2014). Bu bulgular, HTT'nin yalnızca hastalık üreten bir protein olmadığını, aynı zamanda fizyolojik otofaji süreçlerinde düzenleyici bir rol oynadığını göstermektedir.

HD patogenezinde otofaji bozukluklarının birincil mi yoksa ikincil bir fenomen mi olduğu halen tartışmalı olsa da, çekirdek otofaji genlerindeki varyantların hastalığın seyri üzerinde etkili olabileceği yönünde bulgular vardır. Örneğin ATG7 genindeki polimorfizmler, HD'nin daha erken başlangıcıyla ilişkili bulunmuş ve otofaji kapasitesindeki bireysel farklılıkların hastalığın klinik gidişini etkileyebileceği öne sürülmüştür (Metzger et al., 2010). Bu bulgular, HD'nin yalnızca mutant HTT toksisitesinden değil, aynı zamanda otofaji sisteminin bireysel kapasitesindeki farklılıklardan da etkilendiğini düşündürmektedir.

HD, mutant huntingtin agregatlarının otofaji bileşenlerini sekestre etmesi, otofagozom oluşumu ve kargo tanınımının bozulması, mTOR ve Beclin-1 üzerinden çift yönlü baskılanma, Rab5/Rhes gibi düzenleyicilerin etkilenmesi ve ATG7 gibi çekirdek otofaji genlerindeki varyasyonların hastalığın seyrini şekillendirmesi gibi çok katmanlı mekanizmalarla kompleks bir otofaji patolojisi sergiler. Bu nedenle otofaji, HD için hem biyobelirteç hem de potansiyel terapötik hedef olma açısından büyük önem taşımaktadır.

3. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA OTOFAJİNİN TERAPÖTİK MODÜLASYONU

Nörodejeneratif hastalıkların (NDH) patogenezinde otofajik işlev bozukluğunun önemli bir rol oynadığı, son yıllarda artan sayıda çalışma ile ortaya konmuştur (Menzies et al., 2017; Nixon, 2013). Otofaji, agregasyon eğilimli toksik proteinlerin ortadan kaldırılmasında temel bir mekanizma olup özellikle büyük oligomerik komplekslerin proteazomal yıkımdan kaçtığı durumlarda kritik rol oynar (Rubinsztein et al., 2011). Bu nedenle otofajinin farmakolojik veya

genetik yollarla modüle edilmesi, Alzheimer, Parkinson, ALS ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarda güçlü bir nöroprotektif yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Scrivo et al., 2018; Levine & Kroemer, 2019).

Otofajinin yükseltilmesi, agregat oluşumundan ziyade çözünür agregat öncüllerinin temizlenmesini artırarak hücresel dengeyi degradasyona doğru kaydırmaktadır (Mizushima & Komatsu, 2011). Bu durum intrasitoplazmik inklüzyonların, toksik protein yükünün ve ilişkili hücre ölümünün azalmasına katkıda bulunur (Frake et al., 2015). Hem hücre kültürü hem memeli modelleri, otofaji indüksiyonunun mutant huntingtin, mutant α -sinüklein, mutant tau ve ataksin-3 gibi agregasyon eğilimli proteinlerin temizlenmesini hızlandırdığını göstermiştir (de Vries et al., 2013; Lystad & Simonsen, 2015).

Otofaji modülasyonunda iki temel yaklaşım bulunmaktadır: **mTOR-bağımlı ve mTOR-bağımsız indükleyiciler ile genetik modülasyon stratejileri**.

mTOR-bağımlı indükleyiciler arasında en iyi karakterize edilen ajan rapamisin'dir (Kim & Guan, 2019). Rapamisin ve rapaloglar (temsirolimus, ridaforolimus) mTORC1'i inhibe ederek ULK1/ATG13 kompleksinin aktivasyonunu sağlar ve otofagozom biyogenezini artırır (Saxton & Sabatini, 2017). Rapamisinin Huntington ve tauopati modellerinde belirgin terapötik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Ravikumar et al., 2004; Caccamo et al., 2010).

mTOR-bağımsız indükleyiciler uzun dönem tedavi gerektiren nörodejeneratif durumlarda avantaj sağlar. Trehaloz, mutant HTT ve α -sinüklein agregatlarının temizlenmesini artırarak nöroprotektif etki göstermektedir (Sevriev et al., 2024; Castillo et al., 2013). Benzer şekilde lityum, karbamazepin ve valproik asit gibi ajanlar IP₃ düzeylerini azaltarak otofajiyi mTOR'dan bağımsız bir şekilde aktive eder (Sarkar et al., 2005). L-tipi Ca²⁺ kanal blokörleri ve kalpain inhibitörleri de otofaji yoluyla agregatların temizlenmesine katkı sağlamaktadır (Hu et al., 2019).

Genetik modülasyon stratejileri arasında CRISPR-Cas9 tabanlı yöntemlerle BECN1, ATG5 veya PINK1 gibi temel otofaji genlerinin ekspresyonunun artırılması yer almaktadır (; (Wang et al., 2009; Rahimi et al., 2024). AAV aracılı gen terapisi uygulamaları, otofaji yolunun yeniden aktive edilmesiyle hem A β temizliğini artırmakta hem de α -sinüklein ve mutant HTT birikimini azaltmaktadır (Frake et al., 2015; Hudry & Vandenberghe, 2019).

Tüm bu bulgular, otofajinin hedeflenmesinin NDH tedavisinde güçlü ve çok yönlü bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir. Ancak lizozomal fonksiyon bozukluğu bulunan durumlarda otofaji indüksiyonunun otofagozom birikimini artırarak patolojiyi kötüleştirebileceği unutulmamalıdır (Fraldi et al., 2016). Bu nedenle tedavilerin hedefi yalnızca otofajiyi artırmak değil, bütünsel otofajik akışı normalleştirmek olmalıdır (Levine & Kroemer, 2019).

SONUÇ

Otofaji, hücresel homeostazın sürdürülmesinde temel bir mekanizma olmakla birlikte, nörodejeneratif hastalıkların (NDH) patogeneziyi şekillendiren kritik bir biyolojik süreç olarak öne çıkmaktadır. Alzheimer ve Parkinson hastalıkları başta olmak üzere birçok NDH’de, otofajik akışın bozulması sonucu ortaya çıkan toksik protein agregatları, işlevini yitirmiş organeller ve artmış oksidatif yük, nöronal bütünlüğü zayıflatarak hastalık progresyonunu hızlandırmaktadır. Bu nedenle otofajinin fizyolojik koşullar altında sağladığı koruyucu işlevin kaybı, NDH’lerin moleküler temelinde merkezi bir bileşen olarak kabul edilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, otofajinin farmakolojik ya da genetik yollarla modülasyonunun toksik proteinlerin temizlenmesini hızlandırabildiğini, mitokondriyal kalitenin korunmasına katkı sağladığını ve hücresel stres toleransını artırdığını ortaya koymuştur. Rapamisin ve rapaloglar gibi mTOR inhibitörleri; trehaloz, lityum ve kalsiyum kanal blokörleri gibi mTOR-bağımsız ajanlar; ayrıca BECN1, ATG5 veya PINK1 gibi otofaji genlerini hedefleyen genetik düzenleme yaklaşımları, nörodejeneratif süreçler üzerinde umut verici nöroprotektif etkiler göstermektedir. Bununla birlikte bu stratejilerin dokuya özgü yanıtları, uzun dönem etkileri ve klinik uygulamalardaki güvenilirlikleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Buna ek olarak, otofaji hedefli tedavilerin etkinliğinin, hastalığın evresi, lizozomal fonksiyon durumu, nöronal tip farklılıkları ve bireysel genetik yatkınlıklar gibi faktörlere bağlı olarak değişebileceği anlaşılmaktadır. Bu durum, tek boyutlu bir tedavi yaklaşımının yeterli olmayacağını, aksine otofaji–lizozom ekseninin bütünsel olarak restore edilmesine yönelik çok boyutlu stratejilerin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Tüm kanıtlar bir araya getirildiğinde, otofaji temelli müdahalelerin NDH yönetiminde güçlü bir terapötik potansiyel sunduğu açıktır. Ancak bu potansiyelin klinik uygulamaya başarıyla aktarılabilmesi için, otofaji modülasyonunun moleküler dinamiklerini, hastalığa özgü etkilerini ve uzun vadeli biyolojik sonuçlarını tanımlayan kapsamlı, disiplinler arası ve translasyonel araştırmalara duyulan ihtiyaç devam etmektedir. Bu çerçevede, otofajiyi hedefleyen tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, gelecekte NDH tedavi paradigmasını dönüştürme kapasitesine sahip önemli bir araştırma alanı olarak konumlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Alegre-Abarrategui, J., Christian, H., Lufino, M. M., Mutihac, R., Venda, L. L., Ansorge, O., & Wade-Martins, R. (2009). LRRK2 regulates autophagic activity and localizes to specific membrane microdomains in a novel human genomic reporter cellular model. *Human molecular genetics*, 18(21), 4022-4034.
- Bento, C. F., Renna, M., Ghislat, G., Puri, C., Ashkenazi, A., Vicinanza, M., ... & Rubinsztein, D. C. (2016). Mammalian autophagy: how does it work?. *Annual review of biochemistry*, 85(1), 685-713.
- Björkøy, G., Lamark, T., Brech, A., Outzen, H., Perander, M., Øvervatn, A., ... & Johansen, T. (2005). p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death. *The Journal of cell biology*, 171(4), 603-614.
- Boland, B., Kumar, A., Lee, S., Platt, F. M., Wegiel, J., Yu, W. H., & Nixon, R. A. (2008). Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 28(27), 6926-6937.
- Bravo-San Pedro, J. M., Niso-Santano, M., Gómez-Sánchez, R., Pizarro-Estrella, E., Aiastui-Pujana, A., Gorostidi, A., ... & González-Polo, R. A. (2013). The LRRK2 G2019S mutant exacerbates basal autophagy through activation of the MEK/ERK pathway. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(1), 121-136.
- Brown, R. H., & Al-Chalabi, A. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 377(2), 162-172.
- Caccamo, A., Majumder, S., Richardson, A., Strong, R., & Oddo, S. (2010). Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid- β , and Tau: effects on cognitive impairments. *Journal of Biological Chemistry*, 285(17), 13107-13120.
- Castillo, K., Nassif, M., Valenzuela, V., Rojas, F., Matus, S., & Mercado, G. (2013). FA Court, B. van Zundert, C. Hetz, Trehalose delays the progression of amyotrophic lateral sclerosis by enhancing autophagy in motoneurons. *Autophagy*, 9(9), 1308-1320.
- Cataldo, A. M., Barnett, J. L., Mann, D. M., & Nixon, R. A. (1996). Colocalization of lysosomal hydrolase and β -amyloid in diffuse plaques of the cerebellum and striatum in Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 55(6), 704-715.
- Checler, F., & Alves da Costa, C. (2022). Parkin as a molecular bridge linking Alzheimer's and Parkinson's diseases?. *Biomolecules*, 12(4), 559.

- Chua, J. P., De Calbiac, H., Kabashi, E., & Barmada, S. J. (2022). Autophagy and ALS: mechanistic insights and therapeutic implications. *Autophagy*, 18(2), 254-282.
- Coffey EE, Beckel JM, Laties AM, Mitchell CH. (2014). Lysosomal alkalization and dysfunction in human fibroblasts with the Alzheimer's disease-linked presenilin 1 A246E mutation can be reversed with cAMP. *Neuroscience*, 263:111-24.
- Cuervo, A. M., & Wong, E. (2014). Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging. *Cell research*, 24(1), 92-104.
- DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I. R., Boeve, B. F., Boxer, A. L., Baker, M., Rutherford, N. J., ... & Rademakers, R. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 72(2), 245-256.
- Deretic, V., & Kroemer, G. (2022). Autophagy in metabolism and quality control: opposing, complementary or interlinked functions?. *Autophagy*, 18(2), 283-292.
- De Vries, R. L., & Przedborski, S. (2013). Mitophagy and Parkinson's disease: be eaten to stay healthy. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 55, 37-43.
- Dong, W., Cui, M. C., Hu, W. Z., Zeng, Q., Wang, Y. L., Zhang, W., & Huang, Y. (2022). Genetic and molecular evaluation of SQSTM1/p62 on the neuropathologies of Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 829232.
- Farg, M. A., Sundaramoorthy, V., Sultana, J. M., Yang, S., Atkinson, R. A., Levina, V., ... & Atkin, J. D. (2014). C9ORF72, implicated in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, regulates endosomal trafficking. *Human molecular genetics*, 23(13), 3579-3595.
- Farrer, M. J., Hulihan, M. M., Kachergus, J. M., Dächsel, J. C., Stoessl, A. J., Grantier, L. L., ... & Wszolek, Z. K. (2009). DCTN1 mutations in Perry syndrome. *Nature genetics*, 41(2), 163-165.
- Fecto, F., Yan, J., Vemula, S. P., Liu, E., Yang, Y., Chen, W., ... & Siddique, T. (2011). SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology*, 68(11), 1440-1446.
- Finkbeiner, S. (2020). The autophagy lysosomal pathway and neurodegeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 12(3), a033993.
- Frake, R. A., Ricketts, T., Menzies, F. M., & Rubinsztein, D. C. (2015). Autophagy and neurodegeneration. *The Journal of clinical investigation*, 125(1), 65-74.
- Fraldi, A., Klein, A. D., Medina, D. L., & Settembre, C. (2016). Brain disorders due to lysosomal dysfunction. *Annual review of neuroscience*, 39(1), 277-295.

- Geisler, S., Holmström, K. M., Skujat, D., Fiesel, F. C., Rothfuss, O. C., Kahle, P. J., & Springer, W. (2010). PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nature cell biology*, 12(2), 119-131.
- Hafezparast, M., Klocke, R., Ruhrberg, C., Marquardt, A., Ahmad-Annuar, A., Bowen, S., ... & Fisher, E. M. (2003). Mutations in dynein link motor neuron degeneration to defects in retrograde transport. *Science*, 300(5620), 808-812.
- Han, J., Park, H., Maharana, C., Gwon, A. R., Park, J., Baek, S. H., ... & Jo, D. G. (2021). Alzheimer's disease-causing presenilin-1 mutations have deleterious effects on mitochondrial function. *Theranostics*, 11(18), 8855.
- Hansen, M., Rubinsztein, D. C., & Walker, D. W. (2018). Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. *Nature reviews Molecular cell biology*, 19(9), 579-593.
- Hara, T., Nakamura, K., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakahara, Y., Suzuki-Migishima, R., ... & Mizushima, N. (2006). Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature*, 441(7095), 885-889.
- Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S,...& Wood NW. (2008). International LRRK2 Consortium. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*, 7(7):583-90.
- Hu, Y. X., Han, X. S., & Jing, Q. (2019). Ca (2+) ion and autophagy. *Autophagy: Biology and Diseases: Basic Science*, 151-166.
- Hudry, E., & Vandenberghe, L. H. (2019). Therapeutic AAV gene transfer to the nervous system: a clinical reality. *Neuron*, 101(5), 839-862.
- Inoue, K., Rispoli, J., Kaphzan, H., Klann, E., Chen, E. I., Kim, J., ... & Abeliovich, A. (2012). Macroautophagy deficiency mediates age-dependent neurodegeneration through a phospho-tau pathway. *Molecular neurodegeneration*, 7(1), 48.
- Kaushik, S., & Cuervo, A. M. (2018). The coming of age of chaperone-mediated autophagy. *Nature reviews Molecular cell biology*, 19(6), 365-381.
- Kim, J., & Guan, K. L. (2019). mTOR as a central hub of nutrient signalling and cell growth. *Nature cell biology*, 21(1), 63-71.
- Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., ... & Shimizu, N. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *nature*, 392(6676), 605-608.
- Komatsu, M., Waguri, S., Chiba, T., Murata, S., Iwata, J. I., Tanida, I., ... & Tanaka, K. (2006). Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature*, 441(7095), 880-884.

- Komatsu, M., Wang, Q. J., Holstein, G. R., Friedrich Jr, V. L., Iwata, J. I., Kominami, E., ... & Yue, Z. (2007). Essential role for autophagy protein Atg7 in the maintenance of axonal homeostasis and the prevention of axonal degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(36), 14489-14494.
- Laird, F. M., Farah, M. H., Ackerley, S., Hoke, A., Maragakis, N., Rothstein, J. D., ... & Wong, P. C. (2008). Motor neuron disease occurring in a mutant dynactin mouse model is characterized by defects in vesicular trafficking. *Journal of Neuroscience*, 28(9), 1997-2005.
- Lystad, A. H., & Simonsen, A. (2015). Assays to monitor autophagy. *Methods*, 75, 112-119.
- Levine, B., & Kroemer, G. (2019). Biological functions of autophagy genes: a disease perspective. *Cell*, 176(1), 11-42.
- Lucin, K. M., O'Brien, C. E., Bieri, G., Czirr, E., Mosher, K. I., Abbey, R. J., ... & Wyss-Coray, T. (2013). Microglial beclin 1 regulates retromer trafficking and phagocytosis and is impaired in Alzheimer's disease. *Neuron*, 79(5), 873-886.
- Maruyama, H., Morino, H., Ito, H., Izumi, Y., Kato, H., Watanabe, Y., ... & Kawakami, H. (2010). Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 465(7295), 223-226.
- McWilliams, T. G., Prescott, A. R., Montava-Garriga, L., Ball, G., Singh, F., Barini, E., ... & Ganley, I. G. (2018). Basal mitophagy occurs independently of PINK1 in mouse tissues of high metabolic demand. *Cell metabolism*, 27(2), 439-449.
- Menzies, F. M., Fleming, A., Caricasole, A., Bento, C. F., Andrews, S. P., Ashkenazi, A., ... & Rubinsztein, D. C. (2017). Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. *Neuron*, 93(5), 1015-1034.
- Metcalf DJ, García-Arencia M, Hochfeld WE, Rubinsztein DC. Autophagy and misfolded proteins in neurodegeneration. *Exp Neurol*. 2012 Nov;238(1):22-8.
- Mizushima, N., & Komatsu, M. (2011). Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 147(4), 728-741.
- Mizushima, N., & Levine, B. (2020). Autophagy in human diseases. *New England journal of medicine*, 383(16), 1564-1576.
- Nakatogawa, H., Suzuki, K., Kamada, Y., & Ohsumi, Y. (2009). Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast. *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(7), 458-467.

- Narendra, D., Tanaka, A., Suen, D. F., & Youle, R. J. (2008). Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *The Journal of cell biology*, 183(5), 795-803.
- Nixon, R. A. (2013). The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nature medicine*, 19(8), 983-997.
- Park, S. M., & Kim, K. S. (2013). Proteolytic clearance of extracellular α -synuclein as a new therapeutic approach against Parkinson disease. *Prion*, 7(2), 121-126.
- Pickford, F., Masliah, E., Britschgi, M., Lucin, K., Narasimhan, R., Jaeger, P. A., ... & Wyss-Coray, T. (2008). The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid β accumulation in mice. *The Journal of clinical investigation*, 118(6), 2190-2199.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., ... & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21.
- Plowey, E. D., Cherra III, S. J., Liu, Y. J., & Chu, C. T. (2008). Role of autophagy in G2019S-LRRK2-associated neurite shortening in differentiated SH-SY5Y cells. *Journal of neurochemistry*, 105(3), 1048-1056.
- Rahimi, A., Sameei, P., Mousavi, S., Ghaderi, K., Hassani, A., Hassani, S., & Alipour, S. (2024). Application of CRISPR/Cas9 system in the treatment of Alzheimer's disease and neurodegenerative diseases. *Molecular Neurobiology*, 61(11), 9416-9431.
- Renton, A. E., Chiò, A., & Traynor, B. J. (2014). State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature neuroscience*, 17(1), 17-23.
- Ravikumar, B., Vacher, C., Berger, Z., Davies, J. E., Luo, S., Oroz, L. G., ... & Rubinsztein, D. C. (2004). Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nature genetics*, 36(6), 585-595.
- Rubino, E., Rainero, I., Chiò, A., Rogaeva, E., Galimberti, D., Fenoglio, P., ... & Moglia, C. (2012). SQSTM1 mutations in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 79(15), 1556-1562.
- Rubinsztein, D. C., Mariño, G., & Kroemer, G. (2011). Autophagy and aging. *Cell*, 146(5), 682-695.
- Saxton, R. A., & Sabatini, D. M. (2017). mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*, 168(6), 960-976.
- Sarkar, S., Floto, R. A., Berger, Z., Imarisio, S., Cordenier, A., Pasco, M., ... & Rubinsztein, D. C. (2005). Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase. *The Journal of cell biology*, 170(7), 1101-1111.

- Schaeffer, V., Lavenir, I., Ozcelik, S., Tolnay, M., Winkler, D. T., & Goedert, M. (2012). Stimulation of autophagy reduces neurodegeneration in a mouse model of human tauopathy. *Brain*, 135(7), 2169-2177.
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*, 8(6), 595-608.
- Sevriev, B., Dimitrova, S., Kehayova, G., & Dragomanova, S. (2024). Trehalose: Neuroprotective Effects and Mechanisms—An Updated Review. *NeuroSci*, 5(4), 429-444.
- Shen, J., & Kelleher III, R. J. (2007). The presenilin hypothesis of Alzheimer's disease: evidence for a loss-of-function pathogenic mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(2), 403-409.
- Sherrington, R., Rogaev, E. I., Liang, Y. A., Rogaeva, E. A., Levesque, G., Ikeda, M., ... & St George-Hyslop, P. H. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375(6534), 754-760.
- Singleton, A., Farrer, M., Johnson, J., Singleton, A., Hague, S., Kachergus, J., ... & Gwinn-Hardy, K. (2003). α -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *science*, 302(5646), 841-841.
- Slowicka, K., Vereecke, L., & van Loo, G. (2016). Cellular functions of optineurin in health and disease. *Trends in immunology*, 37(9), 621-633.
- Uddin, M. S., Stachowiak, A., Mamun, A. A., Tzvetkov, N. T., Takeda, S., Atanasov, A. G., ... & Stankiewicz, A. M. (2018). Autophagy and Alzheimer's disease: from molecular mechanisms to therapeutic implications. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 04.
- Valente, E. M., Abou-Sleiman, P. M., Caputo, V., Muqit, M. M., Harvey, K., Gispert, S., ... & Wood, N. W. (2004). Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*, 304(5674), 1158-1160.
- Wang, Y., Martinez-Vicente, M., Krüger, U., Kaushik, S., Wong, E., Mandelkow, E. M., ... & Mandelkow, E. (2009). Tau fragmentation, aggregation and clearance: the dual role of lysosomal processing. *Human molecular genetics*, 18(21), 4153-4170.
- Wang, Y. T., Li, Q., Liu, J. C., Chen, C., Ding, H. X., Zha, X., & Zhang, K. (2025). Cystatin Fa key player in central nervous system disease. *Journal of Neuroinflammation*, 22(1), 1-16.
- Webster, C. P., Smith, E. F., Bauer, C. S., Moller, A., Hautbergue, G. M., Ferraiuolo, L., ... & De Vos, K. J. (2016). The C9orf72 protein interacts with Rab1a and the ULK 1 complex to regulate initiation of autophagy. *The EMBO journal*, 35(15), 1656-1676.

- Winslow, A. R., Moussaud, S., Zhu, L., Post, K. L., Dickson, D. W., Berezovska, O., & McLean, P. J. (2014). Convergence of pathology in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a role for the novel interaction of alpha-synuclein and presenilin 1 in disease. *Brain*, 137(7), 1958-1970.
- Yamamoto, M., Suzuki, S. O., & Himeno, M. (2010). The effects of dynein inhibition on the autophagic pathway in glioma cells. *Neuropathology*, 30(1), 1-6.
- Yu, W. H., Cuervo, A. M., Kumar, A., Peterhoff, C. M., Schmidt, S. D., Lee, J. H., ... & Nixon, R. A. (2005). Macroautophagy—a novel β -amyloid peptide-generating pathway activated in Alzheimer's disease. *The Journal of cell biology*, 171(1), 87-98.
- Zavodszky, E., Seaman, M. N., Moreau, K., Jimenez-Sanchez, M., Breusegem, S. Y., Harbour, M. E., & Rubinsztein, D. C. (2014). Mutation in VPS35 associated with Parkinson's disease impairs WASH complex association and inhibits autophagy. *Nature communications*, 5(1), 3828.

BÖLÜM 26

Paneth Hücreleri ve İmmun Sistem İlişkisi

Hanife İlayda Keklik¹ & Mehmet Faruk Aydın²

¹ Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ORCID:0009-0005-9802-1532

² Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ORCID*:0000-0002-6099-492X

1. Giriş

İnce bağırsağın epitel tabakası; enterositler, enteroendokrin hücreler, kadeh hücreleri ve Paneth hücrelerinden oluşur (Beumer ve Clevers, 2021). Bu tabaka, organizma ile dış çevre arasında kritik bir savunma hattı oluşturarak bağırsak homeostazının korunmasında önemli bir rol oynar. Özellikle belirgin granüllere sahip Paneth hücreleri, ince bağırsak kriptlerinde lokalize olmuş olup, Nükleotid Oligomerizasyon Domain 2 (NOD2) gibi çeşitli Patern Tanıma Reseptörleri (PRR) içerir. Bu hücreler, konağı enterik patojenlere karşı koruyan ve bakteriyel translokasyonu azaltan α -defensinler gibi antimikrobiyal peptitler (AMP) üretir. Üretilen bu proteinler, enterik patojenlere karşı etkili bir savunma mekanizması oluştururken, bağırsak mikrobiyotasının sayısını ve yapısını düzenleyerek bağırsak bariyer fonksiyonunun modülasyonuna dolaylı yoldan katkı sağlar.

Paneth hücreleri, yalnızca bağırsak epitel bütünlüğünün korunmasında rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda doğuştan gelen bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde ve bağırsak mukozasında immün yanıtın şekillenmesinde de kritik görevler üstlenir. Bu hücrelerin salgıladığı antimikrobiyal bileşenler, hem patojenlerin çoğalmasını engeller hem de bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna zemin hazırlayarak kompleks bir immün savunma ağı oluştururlar. Ayrıca, Paneth hücrelerinin fonksiyonel bozuklukları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve bazı gastrointestinal patolojilerle ilişkilendirilmiştir; bu da onların homeostazdaki önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

2. Paneth Hücresinin Genel Özellikleri

2.1. Paneth Hücresinin Morfolojisi ve Histokimyasal Özellikleri

Paneth hücreleri ilk kez 1872 yılında Gustav Albert Schwalbe tarafından ince bağırsağın kript tabanında yer alan piramidal hücreler olarak tanımlanmıştır (Schwalbe, 1872; Wehkamp ve Stange, 2010). Daha sonra 1888 yılında Josef Paneth, bu hücreleri ışık mikroskobu ile detaylı biçimde incelemiş ve özgün yapısal özelliklerini tanımlamıştır (Paneth, 1888). Dolayısıyla bu hücreler literatürde onun adıyla anılmaktadır.

Bağırsak epiteli, yetişkin memelilerde en hızlı yenilenen dokulardan biridir (Cheng ve Leblond, 1974). Bu dokuda yer alan Paneth hücreleri, fare ve insan gibi türlerde aktif bağırsak kök hücreleri arasında konumlanır (Barker, 2014). Gelişimlerini bağırsak kök hücrelerinden (intestinal stem cell, ISC) sağlayan bu hücreler, piramidal şekilleri ve bazal membrana sıkı yerleşimleri ile tanımlanırlar (Cheng ve ark., 1969; Lewellyn ve Erlandsen, 1979; Sandow ve Whitehead, 1979).

Yaklaşık 20 µm yüksekliğe, 5 µm apikal ve 13 µm bazal genişliğe sahip olan Paneth hücreleri, geniş tabanlarıyla bazal membrana oturur ve apikale doğru daralan konik bir yapı oluştururlar (Lewellyn ve Erlandsen, 1979). Apikal sitoplazmalarında biriken eozinofilik granüller, bu hücrelerin mikroskopik olarak kolayca ayırt edilmesini sağlar (Şekil 1) (Lueschow ve McElroy, 2020). Granül morfolojisi türler arasında farklılık gösterir (Behnke ve ark., 1964; Satoh ve ark., 1990); insan, yarasa ve kobaylarda granüller iri ve homojen, ratlarda küçük ve homojen, hamsterlerde ise farklı elektron yoğunluklarına sahiptir (Staley ve Trier, 1965; Hally, 1958). Granül içerikleri glikoprotein komplekslerinden oluşmakta ve türler arasında değişmektedir. Yaşlı Paneth hücrelerinde granüllerin büyümesi, sekresyon kapasitesinin korunduğunu göstermektedir (Trier ve ark., 1967). Sürekli sekresyon yapan bu hücreler, yoğun endoplazmik retikulum, golgi ağı ve mitokondri içerir (Wallaeys ve ark., 2022). Bazal sitoplazmada yer alan lizozomlar, konumları ve asit fosfataz aktiviteleriyle diğer granüllerden ayırt edilir (Spicer ve ark., 1967).

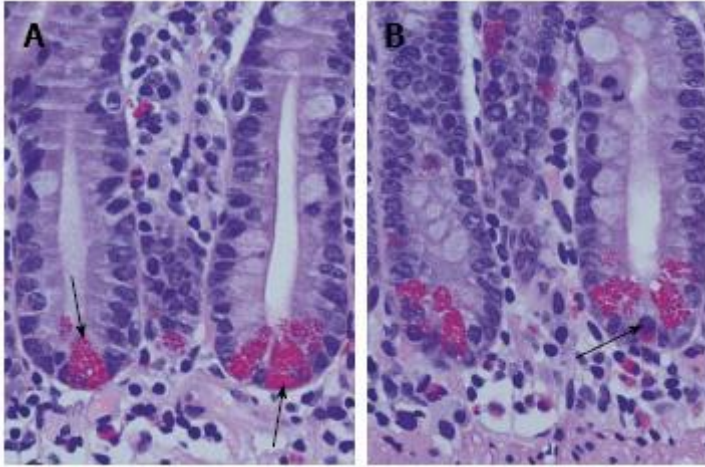
Paneth hücreleri ilk olarak insan fetüsünde 18–22. gebelik haftalarında görülür (Lewin, 1969). Sıçanlarda doğum sonrası 6. günde, tavşanlarda ise 10. günde ileumda saptanmıştır (Lewellyn ve Erlandsen, 1976). Fonksiyonel farklılaşmanın morfolojik gelişimle birlikte ilerlediği, altı günlük sıçanlarda gösterilmiştir (Dinsdale ve Biles, 1986). Ortalama yaşam süreleri yaklaşık üç haftadır ve bu sürenin sonunda bağırsak bezi lümenine dökülmeyip komşu enterositler tarafından fagosite edilirler (Cheng ve Leblond, 1974).

Paneth hücrelerinin sayısı ve dağılımı türler arasında değişmektedir. İnsan, maymun, fare, rat, kobay ve ruminantlarda kriptlerde bol miktarda bulunurken, bazı türlerde varlıkları sınırlıdır (Myer ve Brewer, 1982; van der Hee ve ark., 2018). İnsanlarda bu hücreler jejunumda en az, duodenum ve ileumda en fazla yoğunluktadır (Singh, 1971). Tavşanlarda (Ergün ve ark., 2009) ve ratlarda yoğunluk duodenumdan ileuma doğru artarken; fare ve koyunda ileuma yaklaşıpken azaldığı bildirilmiştir (Behnke ve Moe, 1964; Cheng ve ark., 1969).

Histokimyasal olarak Paneth hücreleri, kriptlerin tabanında yoğun olarak bulunur ve piramidal şekilleri ile asidofilik granülleri sayesinde kolayca ayırt edilirler (Ergün ve ark., 2009). Hücre çekirdekleri bazal bölgede, granüller ise apikal sitoplazmada yer almaktadır (Şekil 1A). Paneth hücreleri kriptlerde saptanırken villuslarda gözlenmemiştir. Granüllerin boyanma özellikleri ve yoğunlukları hem farklı kriptler arasında hem de aynı kript içindeki hücreler arasında değişiklik göstermektedir. Mallory'nin üçlü boyaması, Phloxine-tartrazin, Alcian blue–performik asit ve PTAH teknikleriyle pozitif; PAS ve Alcian blue (pH 2,5) boyalarıyla ise negatif reaksiyonlar elde edilmiştir (Ergün ve ark., 2009).

Elektron mikroskopik incelemeler, ışık mikroskobu bulgularını desteklemiş ve hücrelerin bazal membrana geniş tabanlarıyla oturduğu, belirgin kutuplaşma sergilediği, bazalde düzensiz şekilli çekirdeğe ve apikalde elektron yoğun granüllere sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca granüllü endoplazmik retikulum çekirdek çevresinde belirgindir ve hücrelerin mikrovillusları ile bağlantı kompleksleri gelişmiştir (Ergün ve ark., 2009).

Paneth hücrelerinin enzim içerikleri de türler arasında farklılık göstermektedir. Örneğin, sıçan Paneth hücrelerinde proteinaz enzimi bulunurken, insan ve fare Paneth hücrelerinde bu enzim gözlenmemektedir (Adams ve ark., 1961). Bu tür farklılıklar, türlere özgü bağışıklık ve sindirim fonksiyonlarının bir yansıması olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca Paneth hücrelerinde çinko, civa, kurşun ve kobalt gibi metaller tespit edilmiştir (Dinsdale ve Biles, 1986; Elmes, 1976; Halbhüser ve ark., 1970) ve bu metaller hücrelerin antibakteriyel etkinliğini artırabilir. Hücrelerde IgA ve IgG antikorlarının varlığı da Paneth hücrelerinin bağışıklık sistemindeki önemli rolünü desteklemektedir. İmmunhistokimyasal analizler, bu hücrelerin bağışıklık yanıtını modüle ettiğini ve mikrobiyotalarla sürekli etkileşim içinde olduğunu ortaya koymuştur (Erlandsen ve ark., 1976; Rodning ve ark., 1976).

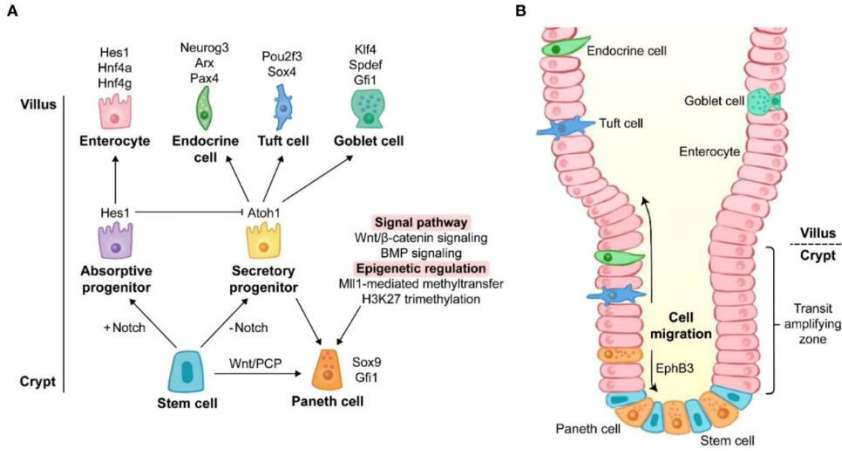


Şekil 1. Paneth hücreleri, apikalde yer alan granülleriyle karakterizedir (oklar). Paneth hücreleri arasında farklılaşmamış progenitör hücreler bulunur (A). Bazen ince bağırsak kriptalarının tabanındaki Paneth hücreleri ile enteroendokrin hücreler karışmış olarak görülebilir (ok). Enteroendokrin hücreler bazalde yer alan granülleriyle karakterizedir (B) (Gassler, 2017).

2.2. Paneth Hücresinin Farklılaşma Mekanizması

Paneth hücreleri, bağırsak kök hücrelerinin varlığını sürdürmesini desteklerken, bağırsak kök hücreleri de Paneth hücrelerine farklılaşarak bu iki hücre tipi arasında sıkı bir etkileşim ortaya koyar (Mei ve ark., 2020). Bağırsak

kök hücrelerinin aktivitesi, Wnt (Wingless-related integration site), kemik morfogenetik protein (BMP, bone morphogenetic protein), Notch ve epidermal büyüme faktörü (EGF, epidermal growth factor) sinyal yolları tarafından düzenlenir ve villus ile kript boyunca kademeli olarak eksprese edilirler (Malijauskaite ve ark., 2021). Bağırsak kök hücrelerinden türeyen transit-amplifying hücreler (geçici çoğalma hücreleri) kriptlerin üst kısmında yaklaşık iki gün kalarak çoğalır ve farklılaşarak bağırsak epitel hücreleri halini alır (Van Der Flier ve Clevers, 2009). Paneth hücreleri, kript tabanında EphB3 reseptörü ve ligandı Ephrin-B'nin etkileşimiyle konumlanır; EphB3 ekspresyonu, Wnt/ β -katenin sinyal yolu ile kontrol edilir ve α -defensin gibi antimikrobiyal peptidlerin üretimini düzenler (Batlle ve ark., 2002; van Es ve ark., 2005; Van Der Flier ve Clevers, 2009; Andreu ve ark., 2005; Grinat ve ark., 2022). Aktif Wnt sinyali, β -katenin'in çekirdeğe taşınmasını ve T hücresi faktörleri (TCF, T cell factor) ile etkileşmesini sağlayarak Paneth hücrelerine özgü gen programını başlatır; TCF4 bu sürecin önemli bir düzenleyicisidir (van Es ve ark., 2005). SOX9 ve SPDEF (SAM-pointed domain containing ETS transcription factor) ise hem Paneth hem de goblet hücrelerinin farklılaşmasında rol oynar (Bastide ve ark., 2007; Gregorieff ve ark., 2009). Paneth hücrelerinin farklılaşması, düşük Notch, güçlü Wnt ve zayıf MAPK sinyali ile desteklenir. Notch reseptöründen yoksun progenitör hücreler ATOH1'i (atonal BHLH transcription factor 1) ifade ederek salgılayıcı hücre farklılaşmasını başlatırken, yüksek Notch aktivitesine sahip progenitörler HES1'i (hairy and enhancer of split-1) aktive ederek emici enterositlere yönelir (Yang ve ark., 2001). GFI1 (growth factor independent 1) proteini, ATOH1'in etkisi altında çalışarak goblet ve Paneth hücrelerinin farklılaşmasını destekler ve transkripsiyon faktörü neurogenin 3'ü baskılayarak enteroendokrin hücre oluşumunu engeller (Bjerknes ve Cheng, 2010). ATOH1'in aktivitesi, PKC λ /I (Protein Kinaz C lambda/iota), ErbB3 (Erb-b2 reseptör tirozin kinaz 3), STK11 (serin/treonin kinaz 11) gibi faktörlerle de düzenlenir; ayrıca SPH2, RAB8A, KLF5 ve miRNA'lar Wnt/ β -katenin yolunu etkileyerek Paneth hücre sayısı ve olgunlaşmasını belirler (Şekil 2) (Heuberger ve ark., 2014; Das ve ark., 2015; Nandan ve ark., 2014; Goga ve ark., 2021). Epigenetik faktör Mll1, progenitör hücrelerde Wnt ve MAPK sinyalini koordine ederek hem Paneth hem de goblet hücre kaderini belirler; Mll1 eksik farelerde salgılayıcı hücre sayısı artsa da olgun Paneth ve goblet hücreler bozulur (Grinat ve ark., 2022). Bu mekanizmaların çoğu fare modellerine dayandığından türler arası farklılıklar olabileceği unutulmamalıdır (Sato ve ark., 2011).



Şekil 2. Farklılaşma: Paneth hücreleri, Notch sinyali kapalıyken salgılayan hücelere dönüşür. Sox9 ve Gfi1, Paneth hücresi hattının önemli transkripsiyon faktörleridir. Wnt/PCP, Wnt/ β -katenin ve BMP sinyalleri farklılaşmayı ve hattın belirlenmesini destekler. Epigenetik mekanizmalar (Mll1 metiltransferazı, H3K27 trimetilasyonu) da farklılaşmayı etkiler (A). Göç: Paneth hücreleri kriptlerin tabanına yerleşir ve kök hücreler arasında konumlanır. Göçleri EphB3 ile düzenlenir (B) (Cui ve ark., 2023).

2.3. Fizyolojik ve Deneyisel Koşulların Etkileri

Sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin Paneth hücrelerinin salgı aktivitesi üzerinde etkileri bulunmaktadır. Atropin gibi parasempatolitik ilaçlar salgı hızını azaltırken, pilokarpin gibi parasempatomimetik maddeler salgıyı artırmaktadır (Kurosumi, 1961). Yiyeceklerin Paneth hücrelerinin salgısını uyardığı, açlığın ise salgılamayı geciktirdiği belirlenmiştir (Adams ve Tuqan, 1961). Açlığın bu etkisinin glukagon hormonu aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Ayrıca, insülin ve glukagonun Paneth hücrelerindeki salgıyı baskıladığı bilinmektedir (Ahonen ve Pentilla, 1975).

Tripsin, proteaz inhibitörü trasyolol, kolesistokinin ve gastrin gibi maddeler de Paneth hücrelerindeki salgılamayı engellemektedir (Ahonen ve Pentilla, 1975; Balas ve ark., 1985). Hamsterlerde pankreatik kanal bağlanması sonrası, 10. gün itibarıyla Paneth hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi gözlenmiştir; bu süreçte ekzokrin pankreasta dejeneratif değişiklikler de meydana gelmiştir. Bu bulgular, ekzokrin pankreas salgısı ile Paneth hücreleri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Balas ve ark., 1980).

2.4. Hayvan Türlerinde Paneth Hücreleri

2.4.1. Sığırlarda Paneth Hücreleri

Sığırda Paneth hücrelerine dair henüz doğrudan in vivo çalışma bulunmamaktadır. Ancak, sığır ince bağırsağından elde edilen organoidler kullanılarak bu hücrelerin varlığı dolaylı olarak doğrulanmıştır (Hamilton ve ark., 2018). Elektron mikroskobu ile yapılan bazı çalışmalar, sığır ileal

organoidlerinde az sayıda ve düzensiz yapılı Paneth hücrelerine rastlandığını göstermiştir (Hamilton ve ark., 2018).

Sığır genomunda alfa-defensin genleri yerine beta-defensin genleri mevcuttur ve bu genler Paneth hücrelerinin savunma mekanizmalarında önemli rol oynamaktadır (Hamilton ve ark., 2018). Beta-defensinlerin düzeyi, yaşa ve bağırsak bölgesine göre farklılık göstermektedir. Ayrıca, sığır Paneth hücrelerinde bağışıklıkta kritik işlevleri olan lipopolisakkarit bağlayıcı protein ve intelectin-2 gibi proteinlerin varlığı da rapor edilmiştir (Hansen ve ark., 2009). Özellikle paratüberküloz hastalığında intelectin-2 düzeyindeki artış, hastalık takibinde biyobelirteç olarak kullanılmaktadır.

2.4.2. Koyunlarda Paneth Hücreleri

Koyunlarda Paneth hücreleri üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. 2003 yılında Ergün ve ark. koyun ince bağırsağındaki Paneth hücrelerini detaylıca incelemişler. Koyunlarda bu hücreler kript tabanında yer alır ve bol miktarda asidofilik apikal granüllere sahiptir. Koyun Paneth hücreleri genellikle jejunumda bulunur, duodenum ve ileumda ise daha azdır. Elektron mikroskop incelemesinde, bu hücrelerdeki granüllerin farklı yoğunluklarda olduğu gözlemlenmiştir (Ergün ve ark., 2003).

Yetişkin koyunların ve yenidoğan kuzuların jejunum ve ileumunda koyun beta-defensin-2 (SBD-2) ifadesi yüksektir. Erken doğmuş kuzularda ise SBD-2 daha çok jejunum ve kolonda bulunur. SBD-2 boyaması, pozitif işaretlerin koyun kript hücrelerinde yoğunlaştığını ve Paneth hücrelerinin doku içindeki dağılımını göstermiştir. Ayrıca, yetişkin koyunlarda SBD-2 ifadesinin jejunumdan rektuma doğru azaldığı tespit edilmiştir (Ergün ve ark., 2003).

2.4.3. Atlarda Paneth Hücreleri

Kaup ve Deegen 1994 yılında, at ince bağırsak kriptalarında Paneth hücrelerini Toluidin mavisi (TB) boyama ve elektron mikroskobu ile tespit etmiştir (Kaup ve ark., 1994). At Paneth hücreleri sütun şeklinde olup, HE, lizozim ve WGA lektin boyaları ile işaretlenebilmektedir (Takehana ve ark., 1998). At ince bağırsağında MUC2 hem goblet hem Paneth hücrelerini işaretlerken, UEA1 sadece goblet hücreleri göstermektedir. Bu nedenle MUC2 pozitif, UEA1 negatif boyama at Paneth hücreleri için yeni bir belirteçtir (Gonzalez ve ark., 2015).

Elektron mikroskobu incelemeleri, at ince bağırsağında iki farklı Paneth hücresi tipi olduğunu göstermiştir. Birinci tipte bol miktarda salgı granülü ve Golgi aygıtı bulunurken, ikinci tipte granüller azalmış ve elektron geçirgen maddeler görülmüştür; bunların genç ve yaşlı hücreler olduğu düşünülmektedir

(Takehana ve ark., 1998). Atlarda Paneth hücrelerinin granüllerinin sayısı diğer türlere göre daha fazladır ve bu durum bağırsak sağlığında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Kaup ve ark., 1994). Paneth hücreleri sadece ince bağırsakta bulunur ve duodenumda sayıları jejunum ve ileuma göre daha azdır (Rocchigiani ve ark., 2022).

At ince bağırsağında çok sayıda α -defensin geni tespit edilmiştir ve bunların bir kısmı fonksiyonel peptitlere dönüşebilmektedir (Bruhn ve ark., 2009). At α -defensin 1 sadece ince bağırsakta bulunduğu ifade edilir ve insan ve fare α -defensinlerine benzerlik göstermektedir (Bruhn ve ark., 2007). α -defensin 1, çeşitli bakterilere ve at patojenlerine karşı güçlü antibakteriyel etkiye sahiptir (Bruhn ve ark., 2007; Bruhn ve ark., 2009). Düşük dozlarda bile bazı antibiyotiklere eşdeğer etki gösterdiği gözlenmiştir (Bruhn ve ark., 2009; Jacks ve ark., 2003). α -defensin 1'in fosfolipitleri bir araya getirme özelliği antibakteriyel etkisini desteklemektedir (Michalek ve ark., 2015). Atların Paneth hücrelerinde lizozim de bulunur (Masty ve Stradley, 1991). At jejunumundan elde edilen organoidlerde Paneth hücre belirteçleri Lyz ve Sox9 saptanmıştır (Hellman, 2021). Ancak organoidlerden elde edilen hücre kültürlerinde lizozim ifadesi daha düşüktür; bunun ortamda bulunan bazı faktörlerin Paneth hücre sayısını azaltmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Hellman, 2021).

Atlarda Paneth hücrelerinin antimikrobiyal peptitleri bağırsak bağışıklığında önemli bir role sahiptir. Akut laminit sırasında Paneth hücrelerinin granüllerini boşalttığı ve lizozim seviyesinin arttığı görülmüştür (Masty ve Stradley, 1991). Bu durum, lizozimin ince bağırsak sağlığının korunmasında önemli olduğunu göstermektedir (Masty ve Stradley, 1991).

2.4.4. Domuzlarda Paneth Hücreleri

Domuzlarda Paneth hücrelerinin varlığı uzun yıllardır tartışma konusu olmuştur. 1982 yılında Myer, 5 aylık domuzların jejunumunda Paneth hücrelerinin varlığını bildirmiştir. Ancak, bu hücrelerin granüllerinin küçük olması ve kriptalarda nadiren görülmeleri, bulguların kesin kabul edilmesini zorlaştırmıştır. 2005 yılında yapılan bir başka çalışmada ise, 4 aylık dişi domuzların ince bağırsak kriptalarında Paneth hücreleri doğrulanmıştır (Obremski ve ark., 2005).

Buna karşın, 2013 yılından itibaren bazı araştırmalar domuz ince bağırsağında Paneth hücrelerinin varlığını saptayamamıştır. Ancak bazı çalışmalarda, özellikle ileum bölgesinde asidofilik granüllerin varlığı gözlemlenmiş ve Paneth hücrelerinin biyobelirteci olan lizozim proteinine yönelik boyamalarda zaman zaman pozitif sonuçlar elde edilmiştir (Gonzalez ve ark., 2013; Verdile ve ark., 2019).

Beslenme şekli, diyet destekleri ve viral enfeksiyonlar Paneth hücrelerinin sayısı ve lizozim üretimini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Örneğin, epiderma büyüme faktörü (Epidermal Growth Factor, EGF) içeren diyetlerin Paneth hücre sayısını artırdığı, kontamine yemler ve bazı viral enfeksiyonların ise hücre kaybına yol açtığı gösterilmiştir (Wang ve ark., 2020).

2.4.5. Tavuklarda Paneth Hücreleri

Tavuk Paneth hücreleri, lizozim varlığına göre tanımlanmıştır (Humphrey ve Turk, 1974). Başlangıçta bazı çalışmalar tavuk ince bağırsağında Paneth hücresi olmadığını öne sürmüştü, çünkü lizozim c geni ifadesi saptanmamış ve pozitif boyama sadece villuslarda görülmüştür (Nile ve ark., 2004). Ancak, kantitatif PCR ve in situ hibridizasyonla lizozim c, g ve g2'nin kriptlerde ifade edildiği gösterilmiştir (Wang ve ark., 2016). PAS boyama ve elektron mikroskobu ile tavuk Paneth hücrelerinin varlığı doğrulanmıştır (Bar ve Friedman, 2018). Lizozim ifadesi hem villus hem de kriptlerde görülmektedir (Bar ve Friedman, 2018). Morfolojik olarak, tavuk Paneth hücreleri çubuk şeklindedir (Wang ve ark., 2016). Beta-defensin ve angiogenin-4 de bulunur, ancak lizozime göre daha az çalışılmıştır (Theerawatanasirikul ve ark., 2017). Tavuk Paneth hücreleri lipopolisakkarit (LPS) ile tetiklenen inflamasyona duyarlıdır; LPS sonrası şişmiş mitokondri ve azalmış lizozim ifadesi gözlenmiştir. Paneth hücre kaynaklı Wnt3a ve Dll1 ifadesi önce azalır sonra artarak bağırsak kök hücre iyileşmesini desteklemektedir (Adolph ve ark., 2013).

Beslenme de Paneth hücrelerini etkiler; metiyonin eksikliği organoid büyümesini engellerken lizozim ifadesini artırmıştır (Wang ve ark., 2022). Bazı doğal besin takviyeleri Paneth hücresi sayısını artırmış, organik asitler ise lizozim ifadesini azaltmıştır (Verediano ve ark., 2022; Bialkowski ve ark., 2023). Probiyotikler Paneth hücresi sayısını ve kök hücre destekleyici faktörleri artırmıştır (Hong ve ark., 2021). Bu çalışmalar tavuk Paneth hücrelerinin inflamasyon, beslenme ve mikrobiyal faktörlere duyarlı olduğunu göstermektedir.

2.4.6 Tavşanlarda Paneth Hücreleri

Tavşanda Paneth hücreleri ince bağırsak kriptalarında ve organoidlerde Hematoksilin-Eozin, Periodik Asit-Schiff ve Masson trikotom boyaları ile görülebilir (Zanuzzi ve ark., 2008; Ergun ve ark., 2009). Ayrıca, soya fasulyesi aglütini (SBA), Dolichos biflorus aglütini (DBA) ve wheat germ aglütini (WGA) gibi lektinlerle de işaretlenebilirler (Zanuzzi ve ark., 2008). Bu hücrelerin şekli genellikle yuvaraktır (Zanuzzi ve ark., 2008). Ancak, organoid kaynaklı monolayer kültürlerde tavşan Paneth hücrelerine rastlanmamıştır (Kardia ve ark., 2021).

Lizozim, birçok türde Paneth hücresi belirteci olmasına rağmen, tavşan ince bağırsak kriptlerinde lizozimle işaretleme başarısız olmuştur (Zanuzzi ve ark., 2008; Kardia ve ark., 2021). Bu nedenle, tavşan Paneth hücrelerinde lizozim olup olmadığı ve tavşan lizoziminin ticari antikorlarla uyumu henüz kesin değildir. Paneth hücre sayısı duodenumdan ileuma doğru artış gösterir (Ergun ve ark. 2009) . Elektron mikroskobu çalışmaları tavşanda da Paneth hücrelerinin varlığını desteklemektedir (Satoh ve ark., 1990). Tavşan Paneth hücrelerinde antimikrobiyal peptitlerin varlığı kesin olmasa da, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) proteinine rastlanmıştır. G6PD, endoplazmik retikulum ve Golgi ağında yoğun bulunur ve NADPH üretir (Ninfali ve ark., 2001; Nobrega-Pereira ve ark., 2016). Bu sayede tavşan Paneth hücrelerinde G6PD, kriptidinlerin indirgenmesine enerji sağlayabilir (Ouellette ve Lualdi, 1990). Farelerde Toll-like reseptör 9 (TLR9) aktivasyonu Paneth hücrelerinin granül salınımını tetiklerken, tavşanlarda *Lactobacillus casei* uygulaması TLR9, defensin-7-benzeri peptit ve lizozim ifadesini artırarak Paneth hücrelerinde granül salınımını destekler (Shen ve ark., 2020).

2.4.7. Kedi ve Köpeklerde Paneth Hücreleri

Köpek ve kedi gibi hayvanlarda normalde paneth hücrelerinin bulunmadığı bazı araştırmacılar tarafından söylenmektedir (Gelberg, 2014; Washabau ve Day, 2013, Ergün ve ark., 2003; Sandow ve Whitehead, 1979; Creamer, 1967).

2.4.8. Diğer çiftlik hayvanlarında Paneth hücreleri

Ördeklerin jejunumunda lizozim üretildiği ve çinko takviyesinin lizozim seviyesini artırdığı bilinmektedir, ancak ördeklerde Paneth hücreleri henüz doğrudan boyama ile tespit edilmemiştir (Wen ve ark., 2018). Kaz ince bağırsağında ise kript hücrelerinin salgı granüllerinde toluidin mavisi ve Masson trikotom boyalarıyla pozitif işaretlenme görülmüş, bu da Paneth hücrelerinin varlığına işaret etmektedir (Anwar ve ark., 2021). Kaz Paneth hücrelerinde çok sayıda mitokondri ve granüllü endoplazmik retikulum bulunması, bu hücrelerin insan ve fare Paneth hücrelerine benzer özellikler taşıdığını göstermektedir (Anwar ve ark., 2021).

3. Paneth Hücresi ve İmmün Sistem İlişkisi

3.1. Adaptif ve Doğuştan Gelen Bağışıklık

Bağışıklık sistemi, doğuştan gelen ve kazanılmış (adaptif) olmak üzere iki ana bileşenden oluşur. Doğuştan gelen bağışıklık, birçok canlı türünde evrimsel olarak korunmuş, hızlı ve geniş etkili bir savunma sistemidir. Patojenlerle karşılaşıldığında anında yanıt verir ve adaptif bağışıklık sistemi aktive olana kadar organizmayı korur. Buna karşılık, adaptif bağışıklık yalnızca omurgalılarda

bulunur ve T ile B lenfositleri aracılığıyla yürütülür (Medzhitov ve Janeway, 2000). Mikroorganizmalara yoğun şekilde maruz kalan bağırsak epiteli, bu iki bağışıklık kolunun koordineli işleyişini gerektirir. Paneth hücreleri, bu bağlamda doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bağırsak düzeyindeki önemli faktörlerinden biridir. Bağırsak kriptlerinin tabanında yer alan bu hücreler, antimikrobiyal peptit ve proteinler salgılayarak patojenleri etkisiz hale getirir ve intestinal kök hücre düzenini korur. Böylece Paneth hücreleri, epitel bütünlüğünün sürdürülmesinde hem doğrudan savunucu hem de düzenleyici roller üstlenir (Elphick ve Mahida, 2005).

3.1.1. Adaptif Mukozal Bağışıklık Sistemi

Adaptif mukozal bağışıklık sistemi, indüksiyon ve efektör bölgeler olarak iki ana bölümde incelenir. İndüksiyon bölgeleri, Peyer plakları gibi organize lenfoid foliküllerden oluşur ve bu bölgelerde M hücreleri lümen antijenlerini kubbe bölgesine taşır. Dendritik hücreler ve lenfositler burada antijenlerle karşılaşarak bağışıklık yanıtını başlatır (Brandtzaeg ve Pabst, 2004). Aktive olan T ve B hücreleri $\alpha 4\beta 7$ integrini eksprese ederek dolaşıma katılır ve bağırsak endotel hücrelerinde bulunan MADCAM-1 ile etkileşerek lamina propria'ya göç eder (Campbell ve ark., 2003). Efektör bölgelerde, lamina propria ve epitel tabakasındaki plazma hücreleri günde 2–5 g sIgA salgılar; dimerik sIgA, proteolitik enzimlere dirençli olup bakterilerin mukozaya yapışmasını engelleyerek bağırsak iç ortamının homeostazını destekler (Elphick ve Mahida, 2005).

3.1.2. Doğuştan Gelen Mukozal Bağışıklık Sistemi

Bağırsak mukozasının doğuştan gelen bağışıklığı, epitel dışı, epitel ve alt-epitel düzeylerinde görev yapan mekanik, kimyasal ve hücrel bileşenlerden oluşur. Mekanik savunma; epitel bariyeri, mukus tabakası, enterosit dökülmesi ve peristaltik hareketlerle sağlanır. Kimyasal savunma, antimikrobiyal proteinler ve peptitler (lizozim, defensinler), sitokinler ve patojen tanıma moleküllerini kapsar. Hücrel savunma ise epitel hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri, doğal katil (NK) hücreleri ve T lenfosit hücrelerinden oluşur (Elphick ve Mahida, 2005).

Epitel dışı bariyer, antimikrobiyal peptitler, mukus ve komensal flora ile desteklenirken; epitel düzeyinde sıkı bağlantılar ve monolayer bariyeri öne çıkar. Ayrıca patojenle ilişkili moleküler desenleri (PAMP) tanıyan patern tanıma reseptörleri (PRR) bulunur. PRR'ler germ hattı tarafından kodlanır ve adaptif bağışıklık reseptörlerinden farklı olarak patojenlere maruz kalmayla değişmez (Fernie-King ve ark., 2002; Fearon v Locksley, 1996). PRR'lere bağlanmak kimokin salgısını tetikleyerek doğuştan gelen yanıtın hücrel bileşenlerini çeker.

Memelilerde TLR'ler ve NOD proteinleri iki ana PRR sınıfıdır (Philpott ve Girardin, 2004; Takeda ve Akira, 2005). TLR'ler, mikropların ekstrasellüler tanınması ile hücrel yanıtı başlatan sinyal kaskadlarını bağlayan transmembran molekülleridir, NOD proteinleri ise sitoplazmik olup hücreye girdikten sonra mikropların bileşenlerini tanıır (Fernie-King ve ark., 2002).

3.1.2.1. Toll-Like Reseptörler (TLR'ler)

1998 yılında memelilerde Toll ile ilişkili proteinlerin bulunmasının ardından, TLR4'ün lipopolisakkaritleri tanıyan ve endotoksik şoka yol açan hücrel yanıtı başlatan sinyal reseptörü olduğu gösterildi (Rock ve ark., 1998; Poltorak ve ark., 1998). Memelilerde en az 11 TLR ailesi üyesi bulunmakta olup, TLR1'den TLR9'a kadar olanlar insanlarda ve farelerde korunmuştur (Takeda ve Akira, 2005). Birçok TLR'nin tanıdığı PAMP'lar belirlenmiştir (Elphick ve Mahida, 2005).

TLR'lerin hücre dışındaki lpsin zengini tekrar bölgesine ligand bağlanması, hücre içinde adaptör moleküllerinin toplanması ve kinazların aktivasyonu ile sonuçlanan bir sinyal zinciri başlatır. Bu süreç, NFkB'nin inhibitörü olan Ikbα'nın fosforilasyonu ile devam eder. NFkB, iltihap ve bağışıklık tepkilerinde önemli rol oynayan uyarılabilir transkripsiyon faktörlerini kapsar (Philpott ve Girardin, 2004).

Aktif NFkB, DNA'ya bağlanmak, çekirdek lokalizasyonu ve Ikb proteinleri ile sitoplazmada etkileşim için homolog bir bölgeyi paylaşan heterojen dimerlerden oluşur. p60:p50 heterodimeri aktif NFkB'nin en yaygın formudur. NFkB, Ikb ailesine ait inhibitör proteinlere bağlanarak sitoplazmada inaktif halde depolanır. Ikb, NFkB'nin çekirdeğe geçişini engeller (Elphick ve Mahida, 2005).

TLR, NOD proteinleri veya interlökin 1 ve tümör nekroz faktör alfa gibi proinflatuar sitokinler tarafından uyarılma sonrası Ikb, parçalanarak NFkB'nin serbest kalmasına izin verir. Serbest kalan NFkB çekirdeğe geçerek hedef genlerin promotörlerine bağlanır ve iltihap yanıtıyla ilgili birçok genin transkripsiyonunu artırır (Elphick ve Mahida, 2005).

3.1.2.2. NOD Proteinleri

NOD proteinleri, NOD1 ve NOD2, memelilerdeki hücre içi patojen tanıma sistemini temsil eder ve bakteriyel peptidoglikanların farklı motiflerini tanıır (Chamaillard ve ark., 2003). NOD1'in N terminüsünde bir CARD (kaspaz aktive edici ve alım domaini) bulunurken, NOD2 iki CARD domainine sahiptir; sırasıyla CARD4 ve CARD15 olarak da adlandırılırlar. TLR'ler gibi, NOD proteinleri de leusin zengini tekrar dizilerine sahip olup, aktivasyonları hücre içi

bir kaskad başlatarak IkBa fosforilasyonu üzerinden NFkB aktivasyonuna yol açar (Philpott ve Girardin, 2004; Ogura ve ark., 2001).

Özellikle NOD2, Paneth hücrelerinde antimikrobiyal peptit üretimini düzenleyerek bağırsak mikrobiyomunu etkiler. NOD2 eksikliği, kriptidin 4 ve 10 gibi peptitlerin üretimini azaltarak mikrobiyal dengenin bozulmasına ve patojenlerin aşırı çoğalmasına yol açar. Gram-pozitif *Listeria monocytogenes* ile intragastrik enfeksiyonlarda bu azalma daha belirgindir; buna karşın intravenöz veya intraperitoneal enfeksiyonlarda yanıt normaldir (Kobayashi ve ark., 2005), bu durum NOD2'nin bağırsak ortamına özgü koruyucu rolünü göstermektedir. NOD2, bakterilere ve virüslere karşı doğuştan gelen inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu reseptörün NF-κB, MAPK ve kaspaz-1 sinyal yollarını aktive etmesi sonucunda, IL-1β, tümör nekroz faktörü-alfa (TNFα), IL-6, IL-8 gibi çeşitli proinflamatuvar faktörlerin ekspresyonu artar. Ayrıca defensinler başta olmak üzere antimikrobiyal moleküllerin sentezi uyarılır ve nötrofiller, monositler ile dendritik hücrelerin bölgeye göçü ve aktivasyonu desteklenir (Kim ve ark., 2011; Beynon ve ark., 2008; Coulombe ve ark., 2012).

Genetik çalışmalar, NOD2'yi Crohn hastalığı için ilk duyarlılık geni ve nadir otoinflamatuvar hastalıklar, örneğin göz ve eklemleri etkileyen Blau sendromu için de önemli bir genetik faktör olarak tanımlamıştır (Hugot ve ark., 2001; Miceli-Richard ve ark., 2001). Bu bağlamda, NOD2 ve Paneth hücrelerinin antimikrobiyal peptitleri, bağırsak mikrobiyomunun dengelenmesi ve bağışıklık savunmasının etkin yürütülmesi açısından kritik öneme sahiptir; eksiklikleri enfeksiyon ve inflamatuvar süreçlere duyarlılığı artırabilir.

3.2. Paneth Hücrelerinin Mikrobiyal Savunma Rolü

Paneth hücreleri, bağışıklık sisteminin doğrudan bir bileşeni olarak mikrobiyal savunma sağlayan önemli hücrelerdir. Bu hücreler, yalnızca bağırsakta patojenlerin tanınmasında değil, aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasının denetiminde ve sağlıklı bir mikrobiyota dengesinin korunmasında da kritik bir rol oynar. Paneth hücreleri, mikropların vücuda girmesini engelleyen fizyolojik bariyerler oluşturanın yanı sıra, bu mikroorganizmaların çoğalmasını ve zararlı etkilerini engelleyerek bağırsak sağlığının sürdürülebilirliğini sağlarlar. Bununla birlikte, bu hücrelerin yeterli fonksiyon göstermemesi durumunda, bağırsakta mikrobiyal dengenin bozulması, inflamasyon, bağırsak hastalıkları ve immün yanıt bozuklukları gibi sağlık sorunlarına yol açabilirler (Elphick ve Mahida, 2005).

3.2.1. Paneth Hücrelerinin Patern Tanıma Reseptörleri

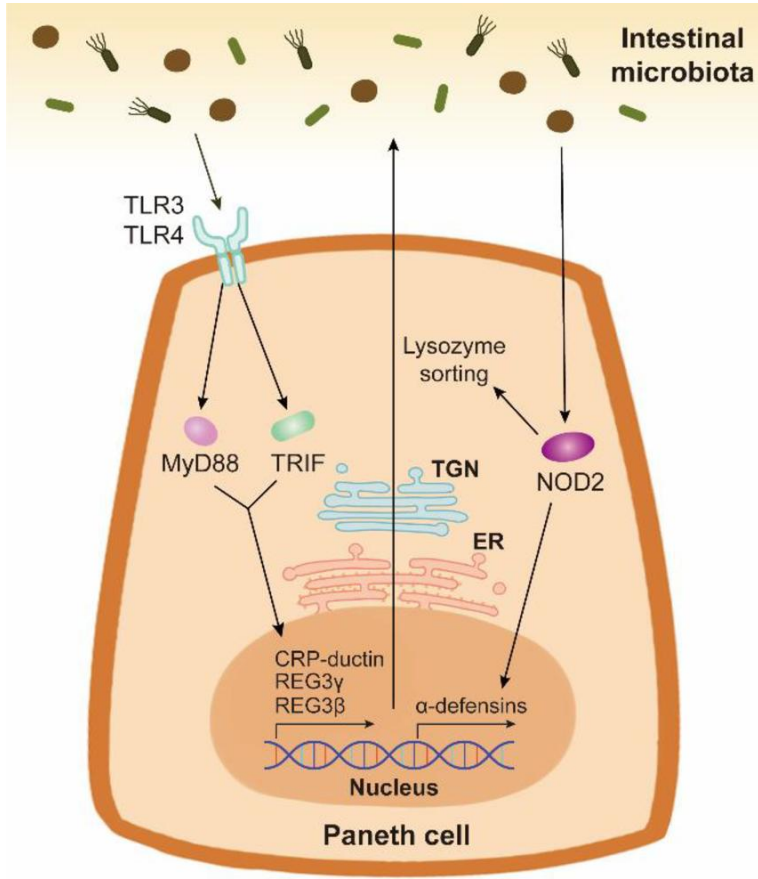
Paneth hücreleri, bağırsak epitelinde yer alan ve bağışıklık savunmasında önemli rol oynayan hücrelerdir ve patojen mikroorganizmalara karşı savunma

yanıtlarını aktive etmek amacıyla patern tanıma reseptörleri (PRR) kullanır. Bu reseptörler, bağışıklık sisteminin mikroorganizmaları tanımaya ve uygun yanıtları başlatmasına olanak tanır.

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, patojenlerin sistemik yayılımını önlemek ve enfeksiyonu lokalize etmek için ilk savunma hattını oluşturur. Bu süreçte patojen mikroorganizmalar, patern tanıyan reseptörler (pattern-recognition receptors, PRRs) aracılığıyla algılanır. PRR'ler arasında Toll-like reseptörler (TLRs), NOD-like reseptörler (NLRs), RNA helikazları (RIG-I, MDA5, LGP2), C-tipi lektin reseptörleri ve sitoplazmik DNA sensörleri yer alır. Bu reseptörler, mikroorganizmaların evrimsel olarak korunmuş patojen ile ilişkili moleküler paternlerini (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) tanır. PAMP'ların tanınması, sitokin ve kemokin üretimini başlatarak erken konak yanıtını koordine eder. Özellikle NLR aktivasyonu, inflamamazom oluşumuna ve interlökin-1 β (IL-1 β) ile interlökin-18 (IL-18)'in kaspaz-1 aracılığıyla aktif salınımına yol açar. Ayrıca PRR sinyalleri, T ve B hücrelerinin farklılaşmasını teşvik ederek adaptif bağışıklığın oluşmasına katkıda bulunurlar (Thompson ve ark., 2011; Watts ve ark., 2010; Rahman ve ark., 2009; DeFranco ve ark., 2012).

3.2.2. Paneth Hücrelerinin Antimikrobiyal Peptitleri

Paneth hücreleri, antimikrobiyal aktivite gösteren bir dizi protein ve peptidi granüllerinde depolar. Bu moleküller arasında lizozim, sPLA2 (sekresyon tipi fosfolipaz A2), enterik alfa-defensinler, kriptidinle ilişkili dizilim peptitleri, angiogenin-4 ve Regenerating islet-derived protein III γ (RegIII γ) yer alır (Cunliffe ve ark., 2001; Nevalainen ve ark., 1995; Horne ve ark., 2004; Hooper ve ark., 2003). Bu bileşiklerin her biri, mikroorganizmalarla etkili bir şekilde mücadele etme kapasiteleriyle tanınır ve intestinal mukozal savunmanın sağlanmasında kritik roller üstlenir. Paneth hücreleri, canlı veya ısı ile öldürülmüş bakterilerle ya da mikroorganizmalardan türetilen bileşiklerle (örneğin lipopolisakarit veya lipoteikoik asit) karşılaştığında, granüllerini salarak bağırsak lümenine antimikrobiyal peptitlerin salınımını artırır (Ayabe ve ark., 2000). Bu mekanizma, mikrobiyal bileşiklerin bağırsağın kript mikroortamına nüfuz etmesini engellemeye yardımcı olur. Bu şekilde, Paneth hücreleri, hem kök hücre bölgesini koruyarak, hem de bağırsak lümenindeki mikrobiyal yoğunluğu düzenleyerek mikroorganizmalara karşı koruyucu bir savunma sağlar (Şekil 3).



Şekil 3. Paneth hücreleri bağırsak bakterilerini TLR ve NOD2 gibi kalıp tanıma reseptörleriyle algılar. TLR/MyD88 ve TLR/TRIF sinyal yollarının aktivasyonu CRP-ductin, REG3 γ ve REG3 β gibi antimikrobiyal peptitlerin üretim ve salınımını uyarırken; bakterilerin neden olduğu NOD2 aktivasyonu α -defensin ekspresyonuna katkı sağlar. AMP'lerin sentezi endoplazmik retikulumda, granül hâlinde paketlenmesi ise Trans-Golgi ağında gerçekleşir. Ayrıca NOD2, lizozimin granüllere doğru yönlendirilmesini destekleyerek lizozim salınımını kolaylaştırır (Cui ve ark., 2023).

3.2.2.1. Lizozim

Bağırsaktaki Paneth hücreleri ve bazı myeloid hücreler, bakteriyel hücre duvarlarını parçalayan β -1,4-N-asetilmuramoylhidrolaz aktivitesine sahip C-tipi lizozim üretir. Oluşan lizozim, muramil dipeptit (MDP), özellikle NOD-benzeri reseptörler (NLR) gibi patern tanıma reseptörlerini (PRR) uyarır (Balasubramanian ve Gao, 2017). Biyokimyasal çalışmalar, lizozimin zar geçirgenliğini artıran bakterisidal etkisini sağlayan heliks-döngü-heliks (helix-loop-helix) yapısındaki bölgeyi ortaya koymuştur (Canfield ve Liu, 1965; Ibrahim ve ark., 2001). Bu bölge, lizozimin enzimatik alanından bağımsızdır

(İbrahim, 1998) ve böylece lizozim, diğer antimikrobiyal peptidlerden farklı, çift işlevli bir molekül olarak öne çıkar (Yu ve ark., 2020).

Lizozim, Paneth hücrelerinde keşfedilen ilk antimikrobiyal peptit (AMP) olup ileumda yaygın olarak bir Paneth hücresi belirteci olarak kullanılmaktadır (Haber ve ark., 2018). İnce bağırsakta, mide ve pilorik bezler, duodenal Brunner bezleri, Paneth hücreleri, makrofajlar ve granülositler tarafından sentezlenir, ancak normal kolonda bulunmaz (Klockars ve ark., 1977). Paneth hücreleri bağırsak bakteriyel enfeksiyonuna yanıt olarak lizozimi salgılamak için sekretuar otofaji kullanır (Bel ve ark., 2017). Bu mekanizma özellikle Gram pozitif bakterilere karşı etkilidir ve bakteriyel hücre bütünlüğünü bozarak ince bağırsaktaki bakteri popülasyonunun düzenlenmesinde kritik rol oynar. Zhang ve ark. (2015) LRRK2'nin Paneth hücrelerinde lizozim sıralanması ve salgılanmasında önemli bir rol oynadığını öne sürmüştür. Ancak, LRRK2'nün Paneth hücrelerinde lizozim ekspresyonu için gerekli olmadığı ve bu nedenle antimikrobiyal fonksiyonlarda sınırlı bir role sahip olduğu gösterilmiştir (Tasegian ve ark., 2024)

3.2.2.2. Sekretuar Fosfolipaz A2 (sPLA2)

Paneth hücrelerinin granüllerinde bulunan tip IIA sPLA2, bağırsakta önemli bir antimikrobiyal bileşik olarak görev yapar. Bu enzim, özellikle bakteriyel ürünler ve lipopolisakarit (LPS) ile uyarıldığında bağırsak lümenine salınır (Nevalainen ve ark., 1995) ve bakteriyel membran fosfolipidlerini parçalayarak hücre duvarlarını zayıflatır, böylece bakteriyel fonksiyonları bozar (Schewe ve ark., 2016). Fare ince bağırsak Paneth hücrelerinden saflaştırılan sPLA2'nin *Salmonella typhimurium* ve *Listeria monocytogenes* gibi patojenler üzerinde bakterisit etkiler gösterdiği saptanmıştır (Ouellette ve Bevins, 2001).

Paneth hücreleri, bağırsak kriptlerinde Lgr5+ bağırsak kök hücrelerine sinyaller sağlayarak onların korunmasına katkı yapar (Sato ve ark., 2011). Ayrıca Paneth hücreleri ve salgı öncüllerinin doku hasarı sonrasında yeniden hücre döngüsüne girerek kök hücre benzeri davranış sergileyebildiği ve böylece rejeneratif yanıtı katkı sağladığı gösterilmiştir (Buczacki ve ark., 2013; Roth ve ark., 2012). Bu bulgular, sPLA2'lerin homeostaz, inflamasyon ve kanserde özgün işlevlere sahip bağırsak kök hücre destek faktörleri olabileceğini düşündürmektedir.

3.2.2.3. Enterik α -defensinler (Fare ve İnsanlar)

Paneth hücrelerinin başlıca antimikrobiyal peptitleri arasında α -defensinler (insanlarda HD5 ve HD6) bulunur. Bu peptitler genellikle 29–45 amino asit uzunluğunda, küçük ve katyonik yapıda olup, disülfid bağları düzenine göre α - ve β -defensinler olarak iki ana aileye ayrılır (Ouellette ve Bevins, 2001; Cunliffe ve

Mahilda, 2004). Önceden sentezlenen polipeptitler, post-translasyonel işlemlerle olgun ve aktif hâle gelir; antimikrobiyal etkinlikleri, bakteriyel hücre zarında porlar oluşturarak lizise yol açmalarıyla ilişkilidir.

İnsanlarda ilk olarak dört nötrofil defensini (HNP-1, -2, -3, -4) keşfedilmiş, ardından küçük bağırsakta normalde yalnızca Paneth hücrelerinde ekspresyon gösteren iki enterik α -defensin (HD5 ve HD6) tespit edilmiştir. Farelerde ise bu peptitler “kriptidinler” olarak adlandırılır ve Paneth hücrelerinde iyi karakterize edilmiştir. α -defensinlerin konsantrasyonu, görevlerini belirlemede kritik rol oynar (Cunliffe ve Mahilda, 2004): farelerde kriptidinlerin lokal konsantrasyonu kript mikroçevresinde 15–100 $\mu\text{g/ml}$ arasında değişir (Ayabe ve ark., 2000) ve bu değer, in vitro bakterisidal minimum konsantrasyonların en az 1000 kat üstündedir. Böylece α -defensinler, kript sterilitesini koruma ve kök hücreleri koruma potansiyeli gösterirler. Daha düşük konsantrasyonlarda ise bağırsak lümenine ulaşarak yerleşik mikroflorayı etkileyebilir; matrilisin işleme enziminden yoksun ve aktif kriptidin ekspresyonu göstermeyen fareler, non-invaziv *Escherichia coli* türlerinin küçük bağırsakta kolonizasyonuna karşı duyarlıdır (Wilson ve ark., 1999).

Paneth hücreleri, α -defensinleri salındıkları noktalarda 25–100 mg/ml lokal konsantrasyonlarla ince bağırsak kriptlerinin lümenine aktarır (Ayabe ve ark., 2000; Ghosh ve ar., 2002). Kriptidin 2 ve 3, bağırsak epitel hücrelerinde porlar oluşturarak bakterileri epitel yüzeyinden uzaklaştırmak için klorid sekresyonunu tetikler. Ayrıca kriptidin 3, non-por oluşturu kriptidin 4’ün aksine, güçlü polimorfonükleer kemotaktik interlökin 8 ekspresyonunu kalsiyum bağımlı p38 MAPK ve NFkB sinyal yollarının aktive edilmesiyle indükler (Lin ve ark., 2004). Bu bulgular, bazı enterik α -defensinlerin yalnızca antimikrobiyal görev üstlenmediğini, aynı zamanda luminal mikroorganizmalar karşısında epitel hücrelerinde biyolojik etkiler oluşturarak mukozal korumayı artırdığını göstermektedir (Elphick ve Mahida, 2005).

3.2.2.4. Kriptidinle İlişkili Peptitler (CRS peptitleri)

CRS peptitleri, farelerde tanımlanmış, yüksek derecede güçlü antimikrobiyal peptitler grubudur (Hornef ve ark, 2004). Bu moleküller, kovalent olarak bağlanmış dimerik antimikrobiyal moleküllerden oluşan bir aileyi temsil eder; bu özellik, çeşitliliklerini artırabilir ve bağırsak mukozasının etkili şekilde korunmasını güçlendirebilir. CRS peptitleri, kriptidinlerle benzer şekilde işlenir ve peptitlerin pro-bölgeleri büyük ölçüde benzerdir. Bu moleküllerde, kriptidin öncüllerini işleyen bir enzim olan matrilisin için iki olası işleme bölgesi bulunur. Ayrıca CRS peptitlerinin, LPS’nin (lipopolisakkarit) bağlanmasını sağlayarak onun bağışıklık sistemini uyarıcı etkisini azalttığı da gösterilmiştir (Hornef ve ark., 2004).

3.2.2.5. Angiogeninler

Angiogeninler, son zamanlarda, endojen antimikrobiyal proteinler ailesi olarak tanımlanmıştır (Hooper ve ark., 2003). Farelerde, angiogenin 4'ün, bakteriyel ürünlerin uyarısıyla Paneth hücre granüllerinden bağırsak lümenine salındığı ve mikroorganizmalarla savaşıma görevini yerine getirdiği gösterilmiştir. İnsan angiogeninlerinin de sistemik bakteriyel ve fungal patojenlere karşı mikrobisidal etkinlik gösterdiği bilinmektedir. Angiogeninlerin, bağırsak mukozasında savunma rolü, özellikle fare Paneth hücrelerinde angiogenin 4'ün ekspresyonu ile kanıtlanmıştır (Hooper ve ark., 2003).

3.2.2.6. Regenerating islet-derived protein III γ (RegIII γ)

RegIII γ proteinleri, Reg (yenileyici protein) ailesinin bir parçası olarak ilk kez 1988'de rejeneratif sıçan adacıklarından izole edilmiştir (Terazono ve ark., 1988; Suzuki ve ark., 1994). Reg3 ailesi, farelerde Reg3 α , Reg3 β , Reg3 δ ve Reg3 γ olmak üzere dört üyeye ayrılırken, insanlarda yalnızca REG3A ve REG3G bulunur (Narushima ve ark., 1997; Abe ve ark., 2000; Nata ve ark., 2004). Reg3 ailesi üyeleri, bağırsak kanalında (Reg3 α , Reg3 β ve Reg3 γ) ve pankreasta (Reg3 δ) bol miktarda eksprese edilmektedir (Narushima ve ark., 1997; Abe ve ark., 2000).

Reg3 γ , N-terminal bir prosegment içerdiğinde biyolojik olarak inaktif hâlde kalır, ancak bu prosegmentin tripsin aracılığıyla veya yapısal mutasyonla uzaklaştırılması, bağırsaktaki antibakteriyel aktivitesini artırır (Mukherjee ve ark., 2009; Mukherjee ve ark., 2015). Reg3 γ esas olarak ince bağırsaktaki Paneth hücreleri ve enterositler tarafından üretilir, lümen salgılanır ve özellikle Gram-pozitif bakterileri hedef alan bakterisidal etki gösterir.

Bağırsaktaki bakteri kolonizasyonu, normal koşullarda Reg3 γ üretimini tetikleyen temel faktördür (Cash ve ark., 2006; Brandl ve ark., 2008). Aynı zamanda, Toll-like reseptör (TLR) sinyalizasyonu ve inflammatuar sitokinler (örneğin, IL-22) aracılığıyla düzenlenerek enfeksiyon durumlarında artar. Bu mekanizma, mukozal bariyerin güçlendirilmesine ve homeostatik mikrobiyotae-pitel etkileşimlerinin sürdürülmesine katkıda bulunur (Ferrara ve ark., 2011). Bazı çalışmalar, Reg3 γ üretiminin yalnızca mikroorganizmalara karşı tepkilerle değil, aynı zamanda lipopolisakkarit veya flagellin gibi bakteri ürünlerinin doğrudan tanınmasıyla da indüklendiğini göstermektedir (Brandl ve ark., 2008; Kinnebrew ve ark., 2010). Antibiyotik tedavisi veya steril koşullar kolonizasyonu engellediğinde Reg3 γ ekspresyonu baskılanırken, bazı probiyotiklerin verilmesi bu ekspresyonu artırır (Cash ve ark., 2006; Brandl ve ark., 2008; Natividad ve ark., 2013; Shin ve ark., 2022).

3.2.3. Paneth Hücreleri ve Bakteriyel Etkileşimler

Paneth hücreleri, bakteriyel uyarılara yanıt olarak, granüller içinde depolanan antimikrobiyal peptitleri/proteitleri kript lümenine salgılar. Bu antimikrobiyal peptitler arasında özellikle a-defensinler ayrıntılı şekilde incelenmiştir.

3.2.3.1 Fare a-defensinleri

Farelerin ince bağırsağındaki Paneth hücrelerinden salgılanan enterik α -defensinler (kriptidinler), lökosit kökenli olmayan ilk defensinler olarak tanımlanmışlardır. Günümüzde altı farklı kriptidin karakterize edilmiştir ve bu peptitlerin geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite gösterdiği bulunmuştur (Ouellette ve ark., 1989). Kriptidinler *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* ve *Giardia lamblia*'ya karşı etkilidir, ancak her bir kriptidin antimikrobiyal etkinlik düzeyi ve kapsadığı mikroorganizma aralığı farklılık gösterir (Ouellette ve ark., 1994). Kriptidin 1, 2, 3 ve 6'ya karşı geliştirilen antikorların, fare kriptitlerinden salgılanan bakterisidal aktivitenin %70'ini nötralize ettiği in vitro olarak gösterilmiştir. Bu bulgu, α -defensinlerin mukoza savunmasındaki önemini ortaya koymaktadır (Ayabe ve ark., 2000).

Kriptidinlerin öncül formlarının (pro-kriptidin) aktif ve olgun peptitlere nasıl dönüştüğü günümüzde aydınlatılmıştır. Fare Paneth hücresi granüllerinde matrilisin (MMP-7) adı verilen bir matriks metalloproteinaz enzimi bulunmuştur. Bu enzim, propeptidi keserek Paneth hücresinin degranülasyonu sırasında aktif defensinlerin kript lümenine salınmasını sağlar (Wilson ve ark., 1999). Farelerde pro- α -defensinlerin olgunlaşması, Paneth hücrelerinde bu süreçten sorumlu tek enzim olan MMP7 tarafından sağlanır. MMP7, yoğun içerikli salgı granüllerinde α -defensinler ve pro- α -defensinlerle birlikte bulunarak bu peptitlerin aktivasyonunu düzenler (Ayabe ve ark., 2002; Wilson ve ark., 1999; Wilson ve ark., 1995). Paneth hücresi granüllerinde hem prosegment hem de olgun kriptidinler gösterilmiştir ve yapılan analizler, prokriptidinlerin büyük çoğunluğunun granüller içinde MMP-7 tarafından işlendiğini ortaya koymuştur. Kriptidin aktivasyonunun in vivo önemi, MMP-7 geninden yoksun (knockout) farelerde açıkça gösterilmiştir; bu farelerin Paneth hücrelerinde işlenmemiş prokriptidin birikmekte ve oral yoldan verilen *Salmonella typhimurium* enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı hale gelmektedirler (Wilson ve ark., 1999). Ayrıca, Paneth hücreleri bozulmuş ya da yok edilmiş farelerde bağırsak mikrobiyotasında belirgin düzensizlikler görülmekte ve bu fareler *Klebsiella* enfeksiyonuna karşı daha duyarlı hale gelmektedir (Lueschow ve ark., 2018).

Salmonella typhimurium'un oral yoldan verilmesinin ardından, Paneth hücrelerinden kriptidin ve lizozim üretiminin baskılandığı rapor edilmiştir. Isı ile öldürülmüş ve mutant *S. typhimurium* suşlarıyla yapılan çalışmalar, yalnızca

canlı ve vahşi tip bakterilerin epitel hücreleriyle doğrudan etkileşime girmesinin kriptidin ekspresyonunu baskılamak için yeterli olduğunu göstermiştir (Salzman ve ark., 2003). Ayrıca, epitel hücrelerinin bu yanıtta p38 MAPK yolu aracılığıyla yanıt verdiği ortaya konmuştur. *S. typhimurium*'un kriptidin ve lizozim üzerindeki etkisi patojene özgü görünmektedir; çünkü fare (ve insan) ince bağırsağını da istila edebilen *Listeria monocytogenes*, bu gen ekspresyonlarında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (Elphick ve Mahida, 2005).

3.2.3.2 İnsan Enterik a-Defensinleri

Farelerde altı farklı enterik a-defensin tanımlanmışken, insanlarda yalnızca iki tane HD-5 ve HD-6 tanımlanmıştır. Bunlar, tıpkı farelerdeki kriptidinler gibi, çoğunlukla ince bağırsaktaki Paneth hücrelerinde ekspresyon gösterir ve HD-5, ileal doku örneklerinden izole edilip karakterize edilmiştir. Rekombinant HD-5, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriler ile mantar türlerine karşı geniş bir öldürücü etki göstermiştir (*Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, ve *Candida albicans* gibi) (Porter ve ark., 1997; Ghosh ve ark., 2002).

İnsan a-defensinlerinin enterik mukozal bağışıklık üzerindeki önemli katkısı, transgenik farelerde, küçük bağırsakta Paneth hücrelerinde HD-5 ekspresyonunun, virulent *Salmonella typhimurium*'a karşı mukozal korumayı derinden etkilediği bir çalışmada gösterilmiştir (Salzman ve ark., 2003). Bu etki, bağırsak lümenindeki bakteri yükünün ve dışkıda bulunan bakterilerin azalması ve ölümcül *Salmonella* enfeksiyonuna karşı daha yüksek hayatta kalma oranları ile kendini göstermektedir (Salzman ve ark., 2003). Ancak, HD-5 transgenik fareleri, intraperitoneal inokülasyonla *Salmonella*'ya karşı hayatta kalma avantajı göstermemiştir, bu da HD-5'in etkisinin bağırsak lümeninde gerçekleştiğini göstermektedir (Fre ve ark., 2005). HD-5 transgenik farelerdeki artmış bağırsak savunmasının mekanizması tam olarak net değildir, çünkü HD-5 ve fare kriptidinleri, bu patojene karşı benzer in vitro aktiviteye sahiptir (Elphick ve Mahida, 2005).

Farelerin aksine, insan Paneth hücre granüllerinde yalnızca HD-5'in proformu (amino asitler 20–94) bulunmaktadır ve matrilisin içermezler (Cunliffe ve ark., 2001; Porter ve ark., 1997). In vitro ortamda, pro-HD-5, tripsin tarafından olgun forma (amino asitler 63–94) dönüştürülebilir, bu işlem, a1-antitripsin ve pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü (Kazal tipi tripsin inhibitörü) ile birlikte Paneth hücrelerinde ekspresyon gösterir. Terminal ileal sıvılarının endoskopi ile alınarak yapılan analizlerinde, lümenal HD-5'in baskın formunun, in vitro tripsin kesilmesiyle tahmin edilen olgun (amino asitler 63–94) peptit olduğu doğrulanmıştır (Ghosh ve ark., 2002). Ayrıca, lümenal aspiratlarda, tripsin kesilme bölgesinden daha uzun bir HD-5 formu (amino asitler 56–94) da

bulunmuştur. Bu izoformların, trypsin kesilmesinin tipik olduğu bir arginin kalıntısının C-terminalinde olduğu dikkate alındığında, Paneth hücrelerinden salgılanan HD-5'in, enzime aktif trypsin tarafından olgun hale getirilmesi gerektiği ileri sürülmektedir (Ghosh ve ark., 2002; Bohe ve ark., 1986; Molmenti ve ark., 1993).

3.2.4. Paneth Hücreleri ve Parazit Etkileşimleri

Paneth hücrelerinin granüllerinde tükenme (granül depleksyonu), HIV ile ilişkili kriptosporidiyoz vakalarında ve *Trichinella spiralis* nematodu ile enfekte edilmiş fare modellerinde gözlemlenmiştir (Kamal ve ark., 2001; Kelly ve ark., 2004). Ancak bu granül kaybının altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle parazit enfeksiyonu geçiren farelerde, Paneth hücrelerinin sayısında belirgin bir artış rapor edilmiştir. Bu artışın, parazit eliminasyonu süreci sırasında, özellikle solucan atılımı zamanına denk gelen dönemde maksimum seviyeye ulaştığı bildirilmektedir (Kamal ve ark., 2001; Kelly ve ark., 2004).

Mukozal T hücrelerinin Paneth hücre dinamikleri üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla gerçekleştirilen transfer deneylerinde, T hücrelerinden yoksun farelere yapılan mukozal T hücresi transferlerinin, enfeksiyon sonrasında Paneth hücre popülasyonunda artış sağladığı gösterilmiştir (Kamal ve ark., 2001). Bu bulgu, T hücrelerinin parazitik enfeksiyonlara karşı Paneth hücre yanıtının düzenlenmesinde merkezi bir role sahip olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, *T. spiralis* ile enfekte farelerin ince bağırsak dokusunda yapılan gen ekspresyonu analizlerinde, Paneth hücrelerine özgü antimikrobiyal peptitler olan kriptidinlerin güçlü bir şekilde ifade edildiği gösterilmiştir (Knight ve ark., 2004). Bu sonuçlar, Paneth hücrelerinin parazitik enfeksiyonlara karşı hem doğrudan antimikrobiyal savunmada hem de immün yanıtların modülasyonunda önemli işlevlere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Elphick ve Mahida, 2005).

4. SONUÇ

Paneth hücrelerinden salınan antimikrobiyal peptitlerin (α -defensinler, lizozim, fosfolipaz A2 gibi) intestinal mikrobiyotanın kompozisyonunu şekillendirdiği ve patojen mikroorganizmaların eliminasyonunda etkili olduğu görülmektedir. Hücrelerin anatomik yerleşimi ve yoğunluğu, intestinal lümenin mikrobiyal içeriğine bağlı olarak değişiklik gösterebilmekte, bu da çevresel faktörlere karşı adaptif bir yanıt mekanizmasının mevcut olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca açlık, besin alımı, hormonal faktörler (örneğin glukagon, insülin, kolesistokinin, gastrin) ve otonom sinir sistemi üzerinden gerçekleşen nörohumoral uyarılar gibi fizyolojik koşulların da Paneth hücresi aktivitesini belirgin şekilde etkilediği bildirilmektedir. Bu durum, Paneth hücrelerinin sadece yapısal bir bariyer ögesi değil, aynı zamanda dış çevreyle sürekli etkileşim hâlinde olan dinamik bir bağışıklık modülatörü olduğunu ortaya koymaktadır.

Paneth hücrelerinde meydana gelen bozuklukların yalnızca enfeksiyöz hastalıklar ile sınırlı kalmadığını, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, epitel bariyer disfonksiyonları ve hatta bazı neoplastik süreçler ile de ilişkili olabileceğini literatürler ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bazı patolojik durumlarda Paneth hücrelerinin gastrointestinal sistemin dışında, örneğin solunum sistemi veya ürogenital sistem gibi farklı doku ve organlarda da gözlenebilmesi, bu hücrelerin farklılaşma süreçlerine dair yeni biyolojik mekanizmaların araştırılması gerektiğini işaret etmektedir. Bu hücrelerin yalnızca lokal mikrobiyal savunmanın sağlanmasında değil, aynı zamanda doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde, inflamatuvar süreçlerin dengelenmesinde, bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğünün sürdürülmesinde ve bağırsak kök hücre varlığının desteklenmesinde çok önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Ayrıca bu hücrelerin kript-villus aksının organizasyonunda ve intestinal epitelin yenilenme döngüsünün sağlıklı biçimde devam ettirilmesinde de doğrudan işlev gördüğü anlaşılmaktadır.

Paneth hücrelerinin bağışıklık sistemiyle olan etkileşimleri ve bağırsak homeostazının korunmasındaki rolleri daha iyi anlaşıldıkça, bağışıklık sistemiyle ilişkili bağırsak hastalıklarının tanı ve tedavisine yönelik daha etkili yaklaşımlar geliştirilmesine katkılar sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Abe, M., Unno, M., Watanabe, T., Miyashita, H., & Okamoto, H. (2000). Identification of a novel Reg family gene, Reg III delta, and mapping of all three types of Reg family gene in a 75 kilobase mouse genomic region. *Gene*, 246(1-2), 111-122. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(00\)00059-7](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(00)00059-7)
2. Adolph, T. E., Tomczak, M. F., Niederreiter, L., Ko, H. J., Böck, J., Martinez-Naves, E., ... & Kaser, A. (2013). Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature*, 503(7475), 272-276. <https://doi.org/10.1038/nature12599>
3. Ahonen, A., & Penttillä, A. (1975). Effects of glucagon and insulin on the Paneth cells of the mouse duodenum. *Experientia*, 31(9), 1074-1075. <https://doi.org/10.1007/BF01937328>
4. Ahonen A, Penttillä A. Effects of trasyolol on Paneth cell of the mouse. *Experientia* 1975; 31:577-8.
5. Anwar, M. A., Li, D., Qureshi, N. A., & Li, L. (2021). Histological and ultrastructural characterization of Paneth cells in the small intestine of the goose. *Poultry Science*, 100(9), 101314. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2021.101314>
6. Ayabe, T., Satchell, D. P., Wilson, C. L., et al. (2000). Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nature Immunology*, 1(2), 113-118. <https://doi.org/10.1038/77783>
7. Ayabe, T., Satchell, D. P., Pesendorfer, P., Tanabe, H., Wilson, C. L., Hagen, S. J., & Ouellette, A. J. (2002). Activation of Paneth cell alpha-defensins in mouse small intestine. *Journal of Biological Chemistry*, 277(7), 5219-5228. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109776200>
8. Balas D, Senegas-Balas F, Pradayrol J, Bertrand C, Ribet A. (1985). Long term comparative effect of cholecystokinin and gastrin on mouse stomach, antrum, intestine and exocrine pancreas. *Am J Anat*, 174:27-43
9. Balas, D., Senegas-Balas, F., Bertrand, C., Frexinos, J., & Ribet, A. (1980). Effects of pancreatic duct ligation on the hamster intestinal mucosa: Histological findings. *Digestion*, 20(3), 157-167. <https://doi.org/10.1159/000198465>
10. Balasubramanian, I., & Gao, N. (2017). From sensing to shaping microbiota: Insights into the role of NOD2 in intestinal homeostasis and progression of Crohn's disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 313(1), G7-G13. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2017>
11. Bastide, P., Darido, C., Pannequin, J., Kist, R., Robine, S., Marty-Double, C., Bibeau, F., Scherer, G., Joubert, D., Hollande, F., et al. (2007). Sox9 regulates cell proliferation and is required for Paneth cell differentiation in

- the intestinal epithelium. *Journal of Cell Biology*, 178(4), 635–648. <https://doi.org/10.1083/jcb.200704152>
12. Batlle, E., Henderson, J. T., Begthel, H., van den Born, M., Korving, J., & Clevers, H. (2002). β -Catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium. *Science*, 296(5570), 1423–1426. <https://doi.org/10.1126/science.1070576>
 13. Bar, A., & Friedman, A. (2018). Development and maturation of the immune system in the chick. *Developmental & Comparative Immunology*, 81, 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2017.03.010>
 14. Barker, N. (2014). Adult intestinal stem cells: Critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(1), 19–33. <https://doi.org/10.1038/nrm3721>
 15. Behnke, O., & Moe, H. (1964). An electron microscope study of mature and differentiating Paneth cells in the rat, especially of their endoplasmic reticulum and lysosomes. *Journal of Cell Biology*, 22(3), 633–652. <https://doi.org/10.1083/jcb.22.3.633>
 16. Bel, S., Pendse, M., Wang, Y., Li, Y., Ruhn, K. A., Hassell, B., Leal, T., Winter, S. E., Xavier, R. J., & Hooper, L. V. (2017). Paneth cells secrete lysozyme via secretory autophagy during bacterial infection of the intestine. *Science*, 357(6355), 1047–1052. <https://doi.org/10.1126/science.aal4677>
 17. Beynon, V., Cotofana, S., Brand, S., et al. (2008). NOD2/CARD15 genotype influences MDP-induced cytokine release and basal IL-12p40 levels in primary isolated peripheral blood monocytes. *Inflammatory Bowel Diseases*, 14(8), 1033–1040. <https://doi.org/10.1002/ibd.20439>
 18. Bialkowski, A., Verediano, T., Liu, Y., & Barri, A. (2023). Effect of feed additives on Paneth cell markers and intestinal morphology in chickens. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 14(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s40104-023-00898-z>
 19. Bjerknes, M., & Cheng, H. (2010). Cell lineage metastability in Gfi1-deficient mouse intestinal epithelium. *Developmental Biology*, 345(1), 49–63. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.07.017>
 20. Bohe, M., Borgstrom, A., Lindstrom, C., et al. (1986). Pancreatic endoproteases and pancreatic secretory trypsin inhibitor immunoreactivity in human Paneth cells. *Journal of Clinical Pathology*, 39(7), 786–793. <https://doi.org/10.1136/jcp.39.7.786>
 21. Brandl, K., Plitas, G., Mihu, C. N., Ubeda, C., Jia, T., Fleisher, M., ... & Pamer, E. G. (2008). Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature*, 455(7214), 804–807. <https://doi.org/10.1038/nature07250>

22. Brandtzaeg, P., & Pabst, R. (2004). Let's go mucosal: Communication on slippery ground. *Trends in Immunology*, 25(12), 570–577. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.09.013>
23. Bruhn, O., Bruckmann, C., Rösmann, D., & Günther, J. (2007). A novel mammalian α -defensin: Cloning, expression, and characterization of horse DEFA1. *FEBS Letters*, 581(21), 4964–4970. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.09.049>
24. Bruhn, O., Cauchard, J., Schlusshuber, M., Gelhaus, C., Podschun, R., Thaller, G., et al. (2009). Antimicrobial properties of the equine alpha-defensin DEFA1 against bacterial horse pathogens. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 130(1–2), 102–106. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.01.011>
25. Bruhn, O., Paul, S., Tetens, J., & Thaller, G. (2009). The repertoire of equine intestinal alpha-defensins. *BMC Genomics*, 10, 631. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-631>
26. Bruhn, O., Regenhard, P., Michalek, M., Paul, S., Gelhaus, C., Jung, S., et al. (2007). A novel horse alpha-defensin: Gene transcription, recombinant expression and characterization of the structure and function. *Biochemical Journal*, 407, 267–276. <https://doi.org/10.1042/BJ20070768>
27. Buczacki, S. J., Zecchini, H. I., Nicholson, A. M., Russell, R., Vermeulen, L., Kemp, R., ... & Winton, D. J. (2013). Intestinal label-retaining cells are secretory precursors expressing Lgr5. *Nature*, 495(7439), 65–69. <https://doi.org/10.1038/nature11965>
28. Chamaillard, M., Girardin, S. E., Viala, J., et al. (2003). Nods, Nalps and Naip: Intracellular regulators of bacterial-induced inflammation. *Cellular Microbiology*, 5(8), 581–592.
29. Campbell, D. J., Kim, C. H., & Butcher, E. C. (2003). Chemokines in the systemic organization of immunity. *Immunological Reviews*, 195(1), 58–71. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2003.00067.x>
30. <https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.2003.00302.x>
31. Canfield, R. E., & Liu, A. K. (1965). The disulfide bonds of egg white lysozyme (muramidase). *Journal of Biological Chemistry*, 240(5), 1997–2002. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)97228-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)97228-4)
32. Cash, H. L., Whitham, C. V., Behrendt, C. L., & Hooper, L. V. (2006). Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science*, 313(5790), 1126–1130. <https://doi.org/10.1126/science.1127119>
33. Cheng, H., & Leblond, C. P. (1974). Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. I. Columnar

- cell. *American Journal of Anatomy*, 141(4), 461–479. <https://doi.org/10.1002/aja.1001410403>
34. Cheng, H., Merzel, J., & Leblond, C. P. (1969). Renewal of Paneth cells in the small intestine of the mouse. *American Journal of Anatomy*, 126(4), 507–526. <https://doi.org/10.1002/aja.1001260405>
 35. Coulombe, F., Fiola, S., Akira, S., Cormier, Y., & Gosselin, J. (2012). Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6Chigh monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection. *PLoS ONE*, 7(5), e36734. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036734>
 36. Creamer, B. (1967). Paneth cell function. *Lancet*, 289(7480), 314–317. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)91285-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)91285-4)
 37. Creamer, B. (1967). Paneth cells in the human small intestine. *Gut*, 8(2), 144–151. <https://doi.org/10.1136/gut.8.2.144>
 38. Cui, C., Wang, F., Zheng, Y., Wei, H., & Peng, J. (2023). From birth to death: The hardworking life of Paneth cell in the small intestine. *Frontiers in Immunology*, 14, 1122258. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1122258>
 39. Cunliffe, R. N., Rose, F. R., Keyte, J., et al. (2001). Human defensin 5 is stored in precursor form in normal Paneth cells and is expressed by some villous epithelial cells and by metaplastic Paneth cells in the colon in inflammatory bowel disease. *Gut*, 48(2), 176–185. <https://doi.org/10.1136/gut.48.2.176>
 40. Cunliffe, R. N., & Mahida, Y. R. (2004). Expression and regulation of antimicrobial peptides in the gastrointestinal tract. *Journal of Leukocyte Biology*, 75(1), 49–58. <https://doi.org/10.1189/jlb.0403170>
 41. Das, S., Yu, S., Sakamori, R., Vedula, P., Feng, Q., Flores, J., Hoffman, A., Fu, J., Stypulkowski, E., Rodriguez, A., et al. (2015). Rab8a vesicles regulate Wnt ligand delivery and Paneth cell maturation at the intestinal stem cell niche. *Development*, 142(12), 2147–2162. <https://doi.org/10.1242/dev.118970>
 42. DeFranco, A. L., Rookhuizen, D. C., & Hou, B. (2012). Contribution of Toll-like receptor signaling to germinal center antibody responses. *Immunological Reviews*, 247(1), 64–72. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01136.x>
 43. Dinsdale, D., & Biles, B. (1986). Postnatal changes in the distribution and elemental composition of Paneth cells in normal and corticosteroid-treated rats. *Cell and Tissue Research*, 246(1), 183–187. <https://doi.org/10.1007/BF00219016>
 44. Elmes, M. E. (1976). The Paneth cell population of the small intestine of the rat: Effects of fasting and zinc deficiency on total count and on dithiol-

- reactive count. *Journal of Pathology*, 118(3), 183–191.
<https://doi.org/10.1002/path.1711180302>
45. Elphick, D. A., & Mahida, Y. R. (2005). Paneth cells: Their role in innate immunity and inflammatory disease. *Gut*, 54(12), 1802–1809.
<https://doi.org/10.1136/gut.2005.068601>
46. Ergün, L., Koca, Y. B., & Alkan, S. (2003). Histological studies on the distribution of Paneth cells in domestic animals. *Veterinary Journal of Ankara University*, 50(1), 1–5.
47. Ergun, E., Ergun, L., Asti, R. N., & Kurum, A. (2003). Light and electron microscopic morphology of Paneth cells in the sheep small intestine. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 154(5), 351–355.
48. Ergün, E., Ergün, L., Özen, A., & Kürüm, A. (2009). Ankara tavşanı ince bağırsağında Paneth hücrelerinin morfolojisi, histokimyası ve ince yapısı üzerinde çalışmalar. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 56(1), 25–30. https://doi.org/10.1501/vetfak_00000002181
49. Erlandsen, J. L., Rodning, C. B., Montero, C., Parsons, J. A., Lewis, E. A., & Wilson, I. D. (1976). Immunocytochemical identification and localization of immunoglobulin A within Paneth cells of the rat small intestine. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 24(10), 1085–1092.
<https://doi.org/10.1177/24.10.822406>
50. Fearon, D. T., & Locksley, R. M. (1996). The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science*, 272(5258), 50–53.
<https://doi.org/10.1126/science.272.5258.50>
51. Fernie-King, B., Seilly, D. J., Davies, A., et al. (2002). Subversion of the innate immune response by micro-organisms. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(Suppl. 2), ii8–ii12. https://doi.org/10.1136/ard.61.suppl_2.ii8
52. Ferrara, J. L., Harris, A. C., Greenson, J. K., Braun, T. M., Holler, E., Teshima, T., Levine, J. E., Choi, S. W., Huber, E., Landfried, K., Akashi, K., Vander Lugt, M., Reddy, P., Chin, A., Zhang, Q., Hanash, S., & Paczesny, S. (2011). Regenerating islet-derived 3-alpha is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*, 118(25), 6702–6708.
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-353771>
53. Fre, S., Huyghe, M., Mourikis, P., Robine, S., Louvard, D., & Artavanis-Tsakonas, S. (2005). Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine. *Nature*, 435(7044), 964–968.
<https://doi.org/10.1038/nature03589>
54. Gassler, N. (2017). Paneth cells in intestinal physiology and pathophysiology. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 8(4), 150–160. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v8.i4.150>

55. Gelberg, H. B. (2014). Alimentary system. In M. D. McGavin & J. F. Zachary (Eds.), *Pathologic basis of veterinary disease* (5th ed., pp. 324–421). St. Louis, MO: Elsevier.
56. Ghosh, D., Porter, E., Shen, B., et al. (2002). Paneth cell trypsin is the processing enzyme for human defensin-5. *Nature Immunology*, 3(6), 583–590. <https://doi.org/10.1038/ni796>
57. Goga, A., Yagabasan, B., Herrmanns, K., Godbersen, S., Silva, P. N., Denzler, R., Zünd, M., Furter, M., Schwank, G., Sunagawa, S., et al. (2021). miR-802 regulates Paneth cell function and enterocyte differentiation in the mouse small intestine. *Nature Communications*, 12, 3339. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23640-4>
58. Gonzalez, L. M., Williamson, I., Piedrahita, J. A., Blikslager, A. T., & Magness, S. T. (2013). Cell lineage identification and stem cell culture in a porcine model for the study of intestinal epithelial regeneration. *PLOS ONE*, 8(6), e66465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066465>
59. Gonzalez, L. M., Kinnin, L. A., & Blikslager, A. T. (2015). Characterization of discrete equine intestinal epithelial cell lineages. *American Journal of Veterinary Research*, 76(4), 358–366. <https://doi.org/10.2460/ajvr.76.4.358>
60. Gregorieff, A., Stange, D. E., Kujala, P., Begthel, H., van den Born, M., Korving, J., Peters, P. J., & Clevers, H. (2009). The ETS-domain transcription factor SPDEF promotes maturation of goblet and Paneth cells in the intestinal epithelium. *Gastroenterology*, 137(4), 1333–1345. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.053>
61. Grinat, J., Kosel, F., Goveas, N., Kranz, A., Alexopoulou, D., Rajewsky, K., Sigal, M., Stewart, A. F., & Heuberger, J. (2022). Epigenetic modifier balances Mapk and Wnt signalling in differentiation of goblet and Paneth cells. *Life Science Alliance*, 5(1), e202101180. <https://doi.org/10.26508/lsa.202101180>
62. Haber, A. L., Biton, M., Rogel, N., Herbst, R. H., Shekhar, K., Smillie, C., Burgin, G., Delorey, T. M., Howitt, M. R., Katz, Y., et al. (2017). A single-cell survey of the small intestinal epithelium. *Nature*, 551(7680), 333–339. <https://doi.org/10.1038/nature24489>
63. Halbhüser, K. J., Stibenz, H. J., Halbhüser, U., & Geyer, G. (1970). Autoradiographische Untersuchungen über die Verteilung einiger Metallisotope im Darm von Laboratoriumstieren: Ein Beitrag zur Ausscheidungsfunktion der Panethschen Körnerzellen. *Acta Histochemica*, 35(3), 307–319. [https://doi.org/10.1016/S0065-1281\(70\)80013-6](https://doi.org/10.1016/S0065-1281(70)80013-6)
64. Hally AD. The fine structure of the Paneth cell J Anat 1958; 92:268-77.
65. Hamilton, C. A., Young, R., Jayaraman, S., Sehgal, A., Paxton, E., Thomson, S., ... & Morrison, L. J. (2018). Development of in vitro enteroids derived

- from bovine small intestinal crypts. *Veterinary Research*, 49(1), 54. <https://doi.org/10.1186/s13567-018-0553-8>
66. Hansen, G. H., Rasmussen, K., Niels-Christiansen, L. L., & Danielsen, E. M. (2009). Lipopolysaccharide-binding protein: Localization in secretory granules of Paneth cells in the mouse small intestine. *Histochemistry and Cell Biology*, 131(6), 727–732. <https://doi.org/10.1007/s00418-009-0579-0>
 67. Hellman, E. K. (2021). *Equine intestinal epithelial organoids as a novel model for studying epithelial responses to Salmonella and Clostridium difficile* (Master's thesis, Swedish University of Agricultural Sciences). Retrieved from <https://stud.epsilon.slu.se>
 68. Heuberger, J., Kosel, F., Qi, J., Grossmann, K. S., Rajewsky, K., & Birchmeier, W. (2014). Shp2/MAPK signaling controls goblet/Paneth cell fate decisions in the intestine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(9), 3472–3477. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321484111>
 69. Hong, Y., Zhou, Z., Yu, L., Jiang, K., Xia, J., Mi, Y., et al. (2021). Lactobacillus salivarius and Lactobacillus agilis feeding regulates intestinal stem cells activity by modulating crypt niche in hens. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105(23), 8823–8835. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11606-2>
 70. Hooper, L. V., Stappenbeck, T. S., Hong, C. V., et al. (2003). Angiogenins: A new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nature Immunology*, 4(3), 269–273. <https://doi.org/10.1038/ni888>
 71. Hornef, M. W., Pütsep, K., Karlsson, J., et al. (2004). Increased diversity of intestinal antimicrobial peptides by covalent dimer formation. *Nature Immunology*, 5(8), 836–843. <https://doi.org/10.1038/ni1090>
 72. Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H., et al. (2001). Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411, 599–603. <https://doi.org/10.1038/35079107>
 73. Humphrey, C. D., & Turk, D. E. (1974). Histochemical identification of lysozyme in the chicken intestinal tract. *Poultry Science*, 53(3), 656–660. <https://doi.org/10.3382/ps.0530656>
 74. Ibrahim, H. R. (1998). On the novel catalytically-independent antimicrobial function of hen egg-white lysozyme: A conformation-dependent activity. *Nahrung*, 42(3–4), 187–193. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3803\(199808\)42:3/4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3803(199808)42:3/4)
 75. Ibrahim, H. R., Thomas, U., & Pellegrini, A. (2001). A helix-loop-helix peptide at the upper lip of the active site cleft of lysozyme confers potent antimicrobial activity with membrane permeabilization action. *Journal of*

76. Jacks, T. J., Glade, M. J., & Wieseahn, G. P. (2003). Equine α -defensin: Potent antimicrobial activity and its potential clinical applications. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 92(1–2), 45–56. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(02\)00312-9](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(02)00312-9)
77. Kamal, M., Wakelin, D., Ouellette, A. J., et al. (2001). Mucosal T cells regulate Paneth and intermediate cell numbers in the small intestine of *T. spiralis*-infected mice. *Clinical and Experimental Immunology*, 126(1), 117–125. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2001.01652.x>
78. Kardia, E., Jheon, S., Zarei, M., & Kasper, C. (2021). Establishment of rabbit intestinal epithelial monolayers from organoids. *Veterinary Research Communications*, 45, 341–348. <https://doi.org/10.1007/s11259-021-09814-2>
79. Kaup, F. J., & Deegen, E. (1994). An ultrastructural study of intranuclear bodies in granular epithelial cells of the equine small intestine. *Equine Veterinary Journal*, 26(2), 156–158. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1994.tb04353.x>
80. Kelly, P., Feakins, R., Domizio, P., et al. (2004). Paneth cell granule depletion in the human small intestine under infective and nutritional stress. *Clinical and Experimental Immunology*, 135(2), 303–309. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02372.x>
81. Kim, Y. G., Kamada, N., Shaw, M. H., et al. (2011). The NOD2 sensor promotes intestinal pathogen eradication via the chemokine CCL2-dependent recruitment of inflammatory monocytes. *Immunity*, 34(5), 769–780. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.03.010>
82. Kinnebrew, M. A., Buffie, C. G., Diehl, G. E., Zenewicz, L. A., Leiner, I., Hohl, T. M., ... & Pamer, E. G. (2010). Bacterial flagellin stimulates Toll-like receptor 5-dependent defense against vancomycin-resistant *Enterococcus* infection. *Journal of Infectious Diseases*, 201(4), 534–543. <https://doi.org/10.1086/650203>
83. Klockars, M., Reitamo, S., Reitamo, J. J., et al. (1977). Immunohistochemical identification of lysozyme in intestinal lesions in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 18(5), 377–381. <https://doi.org/10.1136/gut.18.5.377>
84. Knight, P. A., Pemberton, A. D., Robertson, K. A., et al. (2004). Expression profiling reveals novel innate and inflammatory responses in the jejunal epithelial compartment during infection with *Trichinella spiralis*. *Infection and Immunity*, 72(10), 6076–6086. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.10.6076-6086.2004>

85. Kobayashi, K. S., Chamaillard, M., Ogura, Y., et al. (2005). Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science*, 307(5710), 731–734. <https://doi.org/10.1126/science.1104911>
86. Kurosumi, K. (1961). Electron microscopic analysis of secretion mechanism. *International Review of Cytology*, 11, 1–124. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(08\)60837-3](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(08)60837-3)
87. Lewelley, J. P., & Erlandsen, S. L. (1979). Morphometric analysis of polarized cell: The intestinal Paneth cell. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 27(6), 1554–1556. <https://doi.org/10.1177/27.6.507007>
88. Lewin, K. (1969). The Paneth cell in disease. *Gut*, 10(10), 804–811. <https://doi.org/10.1136/gut.10.10.804>
89. Lewin, K. (1969). The Paneth cell in health and disease. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 41(1), 23–37. <https://doi.org/10.1308/003588469774329198>
90. Lewin, K. (1969). Histochemical observations on Paneth cells. *Journal of Anatomy*, 105(2), 171–176
91. Lin, P. W., Simon, P. O., Jr., Gewirtz, A. T., et al. (2004). Paneth cell cryptidins act in vitro as apical paracrine regulators of the innate inflammatory response. *Journal of Biological Chemistry*, 279(19), 19902–19907. <https://doi.org/10.1074/jbc.M401367200>
92. Lueschow, S. R., Stumph, J., Gong, H., Kern, S. L., Elgin, T. G., Underwood, M. A., & et al. (2018). Loss of murine Paneth cell function alters the immature intestinal microbiome and mimics changes seen in neonatal necrotizing enterocolitis. *PLOS ONE*, 13(10), e0204967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204967>
93. Lueschow, S. R., & McElroy, S. J. (2020). The Paneth cell: The curator and defender of the immature small intestine. *Frontiers in Immunology*, 11, 587. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00587>
94. Malijauskaite, S., Connolly, S., Newport, D., & McGourty, K. (2021). Gradients in the in vivo intestinal stem cell compartment and their in vitro recapitulation in mimetic platforms. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 60, 76–88. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.03.001>
95. Mast, J., & Stradley, R. P. (1991). Paneth cell degranulation and lysozyme secretion during acute equine alimentary laminitis. *Histochemistry*, 95(5), 529–533. <https://doi.org/10.1007/BF00315805>
96. Medzhitov, R., & Janeway, C. A., Jr. (2000). Innate immunity. *New England Journal of Medicine*, 343(5), 338–344. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008033430506>

97. Mei, X., Gu, M., & Li, M. (2020). Plasticity of Paneth cells and their ability to regulate intestinal stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*, 11, 349. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01898-3>
98. Miceli-Richard, C., Lesage, S., Rybojad, M., et al. (2001). CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nature Genetics*, 29, 19–20. <https://doi.org/10.1038/ng721>
99. Michalek, M., Jung, S., Shomali, M. R., Cauchard, S., Soennichsen, F. D., & Groetzinger, J. (2015). Solution structure and functional studies of the highly potent equine antimicrobial peptide DEFA1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 459(4), 668–672. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.161>
100. Molmenti, E. P., Perlmutter, D. H., & Rubin, D. C. (1993). Cell-specific expression of alpha1 antitrypsin in human intestinal epithelium. *Journal of Clinical Investigation*, 92(4), 2022–2034. <https://doi.org/10.1172/JCI116796>
101. Mukherjee, S., Partch, C. L., Lehotzky, R. E., & Gardner, K. H. (2009). Regulation of C-type lectin antimicrobial activity by a flexible N-terminal prosegment. *Journal of Biological Chemistry*, 284(8), 4881–4888. <https://doi.org/10.1074/jbc.M808077200>
102. Mukherjee, S., & Hooper, L. V. (2015). Antimicrobial defense of the intestine. *Immunity*, 42(1), 28–39. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.12.017>
103. Myer, R. O., & Brewer, N. R. (1982). Paneth cells in the jejunum of 5-month-old pigs. *American Journal of Veterinary Research*, 43(5), 858–860.
104. Myer, M. S. (1982). The presence of Paneth cells confirmed in the pig. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 49(3), 131–132. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v49i3.493>
105. Nakanishi, Y., Reina-Campos, M., Nakanishi, N., Llado, V., Elmen, L., Peterson, S., Campos, A., De, S. K., Leitges, M., Ikeuchi, H., et al. (2016). Control of Paneth cell fate, intestinal inflammation, and tumorigenesis by PKC ζ . *Cell Reports*, 16(12), 3297–3310. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.081>
106. Nandan, M. O., Ghaleb, A. M., Liu, Y., Bialkowska, A. B., McConnell, B. B., Shroyer, K. R., Robine, S., & Yang, V. W. (2014). Inducible intestine-specific deletion of Krüppel-like factor 5 is characterized by a regenerative response in adult mouse colon. *Developmental Biology*, 387(1), 191–202. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2014.01.008>
107. Narushima, Y., Unno, M., Watanabe, T., Miyashita, H., & Okamoto, H. (1997). Structure, chromosomal localization, and expression of mouse genes

- encoding type III Reg, RegIII alpha, RegIII beta, and RegIII gamma. *Gene*, 185(2), 159–168. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(96\)00713-4](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(96)00713-4)
108. Nata, K., Liu, Y., Xu, L., Ikeda, T., Akiyama, T., Noguchi, N., ... & Okamoto, H. (2004). Molecular cloning, expression, and chromosomal localization of a novel human REG family gene, REG III. *Gene*, 340(1), 161–170.
 109. Natividad, J. M., Hibberd, A. A., Garrett, L., Jones, M. R., Zhou, Y., Spencer, N., ... & Verhasselt, V. (2013). Differential induction of antimicrobial REGIII by the intestinal microbiota and *Bifidobacterium breve* NCC2950. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(24), 7745–7754. <https://doi.org/10.1128/AEM.02439-13>
 110. Nevalainen, T. J., Grönroos, J. M., & Kallajoki, M. (1995). Expression of group II phospholipase A2 in the human gastrointestinal tract. *Laboratory Investigation*, 72(2), 201–208.
 111. Nile, C. J., Townes, C. L., Michailidis, G., Hirst, B. H., & Hall, J. (2004). Expression of chicken lysozyme genes in the gastrointestinal tract of developing and adult birds. *Developmental & Comparative Immunology*, 28(6), 667–679. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2003.11.002>
 112. Ninfali, P., Baronciani, L., & Gazzanelli, G. (2001). Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in the rough endoplasmic reticulum and Golgi complex of intestinal Paneth cells. *European Journal of Histochemistry*, 45(3), 235–244. <https://doi.org/10.4081/ejh.2001.1094>
 113. Nobrega-Pereira, S., Fernandez-Marcos, P. J., Brioché, T., Gomez-Cabrera, M. C., Salvador-Pascual, A., Flores, J. M., ... & Serrano, M. (2016). G6PD protects from oxidative damage and maintains stem cell populations in the intestine and skin. *Nature Communications*, 7, 10894. <https://doi.org/10.1038/ncomms10894>
 114. Obremski, K., Gajecka, M., Zielonka, L., Jakimiuk, E., & Gajecki, M. (2005). Morphology and ultrastructure of small intestine mucosa in gilts with zearalenone mycotoxicosis. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 8(4), 301–307.
 115. Ogura, Y., Inohara, N., Benito, A., et al. (2001). Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappa B. *Journal of Biological Chemistry*, 276(7), 4812–4818. <https://doi.org/10.1074/jbc.C000873200>
 116. Ouellette, A. J., & Lualdi, J. C. (1990). Paneth cell antimicrobial peptides: Structure, function, and regulation. In *Advances in experimental medicine and biology* (Vol. 251, pp. 235–246). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5722-6_28

- 117.Ouellette, A. J., Hsieh, M. M., Nosek, M. T., et al. (1994). Mouse Paneth cell defensins: Primary structures and antibacterial activities of numerous cryptdin isoforms. *Infection and Immunity*, 62(11), 5040–5047. <https://doi.org/10.1128/iai.62.11.5040-5047.1994>
- 118.Ouellette, A. J., & Bevins, C. L. (2001). Paneth cell defensins and innate immunity of the small bowel. *Inflammatory Bowel Diseases*, 7(1), 43–50. <https://doi.org/10.1097/00054725-200102000-00007>
- 119.Ouellette, A. J., Greco, R. M., James, M., et al. (1989). Developmental regulation of cryptdin, a corticostatin/defensin precursor mRNA in mouse small intestinal crypt epithelium. *Journal of Cell Biology*, 108(5), 1687–1695. <https://doi.org/10.1083/jcb.108.5.1687>
- 120.Paneth, J. (1887). Ueber die secernirenden Zellen des Dünndarma-Epithels. *Archiv für Mikroskopische Anatomie*, 31(1), 113–191. <https://doi.org/10.1007/BF02956173>
- 121.Philpott, D. J., & Girardin, S. E. (2004). The role of Paneth cells and their antimicrobial peptides in innate host defense. *Gut*, 53(2), 161–168. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.032226>
- 122.Poltorak, A., He, X., Smirnova, I., et al. (1998). Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in Tlr4 gene. *Science*, 282(5396), 2085–2088. <https://doi.org/10.1126/science.282.5396.2085>
- 123.Porter, E. M., Bevins, C. L., Ghosh, D., & Ganz, T. (1997). The multifaceted Paneth cell. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 54(1), 92–103. <https://doi.org/10.1007/s000180050115>
- 124.Rahman, A. H., Taylor, D. K., & Turka, L. A. (2009). The contribution of direct TLR signaling to T cell responses. *Immunological Research*, 45(1), 25–36. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8072-5>
- 125.Rocchigiani, G., Ricci, E., Navarro, M. A., Samol, M. A., & Uzal, F. A. (2022). Leukocyte numbers and intestinal mucosal morphometrics in horses with no clinical intestinal disease. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 34(3), 389–395. <https://doi.org/10.1177/10406387221080353>
- 126.Rock, F. L., Hardiman, G., Timans, J. C., et al. (1998). A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(2), 588–593. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.2.588>
- 127.Rodning, C. B., Wilson, I. D., & Erlandsen, S. L. (1976). Immunoglobulins within human small-intestinal Paneth cells. *The Lancet*, 307(7967), 984–987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)91860-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91860-2)
- 128.Roth, S., Franken, P., Sacchetti, A., Kremer, A., Anderson, K., Sansom, O., ... & Clevers, H. (2012). Paneth cells in intestinal homeostasis and tissue

- p injury.
- PLoS ONE*
- , 7(6), e38965.
-
- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038965>
129. Salzman, N. H., Chou, M. M., De Jong, H., et al. (2003). Enteric *Salmonella* infection inhibits Paneth cell antimicrobial peptide expression. *Infection and Immunity*, 71(3), 1109–1115. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.3.1109-1115.2003>
 130. Sandow, M. J., & Whitehead, R. (1979). Paneth cells in the dog and cat: A comparative study. *The Anatomical Record*, 195(3), 451–457. <https://doi.org/10.1002/ar.1091950308>
 131. Sato, T., Stange, D. E., Ferrante, M., van de Vries, R. G. J., van Es, J. H., van den Brink, S., van Houdt, W. J., Pronk, A., van Gorp, J., & Siersema, P. D., et al. (2011). Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. *Gastroenterology*, 141(5), 1762–1772. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.050>
 132. Satoh Y, Yamano M, Matsuda M. On a K. (1990). Ultrastructure of paneth cells in the intestine of various mammals. *J Electron Microscop Tech*, 16(1): 69-80.
 133. Schewe, M., Franken, P. F., Sacchetti, A., Schmitt, M., Joosten, R., Böttcher, R., van Royen, M. E., Jeammet, L., Payré, C., Scott, P. M., Webb, N. R., Gelb, M., Cormier, R. T., Lambeau, G., & Fodde, R. (2016). Secreted phospholipases A2 are intestinal stem cell niche factors with distinct roles in homeostasis, inflammation, and cancer. *Cell Reports*, 17(11), 2722–2738. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.11.027>
 134. Schwalbe, G. A. (1872). *Beiträge zur Kenntniss der Drüsen in den Darmwänden, insbesondere der Brunner'schen Drüsen*. *Archiv für Mikroskopische Anatomie*, 8, 92-140
 135. Shen, X. M., Cui, H. X., & Xu, X. R. (2020). Orally administered *Lactobacillus casei* exhibited several probiotic properties in artificially suckling rabbits. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 33(8), 1352–1359. <https://doi.org/10.5713/ajas.18.0973>
 136. Shin, J. H., Kim, H., Lee, S., Park, J., Smith, R., Wang, Z., ... & Hooper, L. V. (2022). The gut peptide Reg3g links the small intestine microbiome to the regulation of energy balance, glucose levels, and gut function. *Cell Metabolism*, 34(11), 1765–1778.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.10.002>
 137. Singh, R. (1971). Paneth cells in the human small intestine. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 103(2), 161–165. <https://doi.org/10.1002/path.1701030206>

- 138.Spicer SS . Staley MW, Wetzel MG . Wetzel BK. (1967). Acid mucosubstance and basic protein in mouse paneth cells. *J Histoche and Cytoche*, 15(4):225-42.
- 139.Staley M. Trier JS. (1965).Morphologic heterogeneity of mouse paneth cell granules before and after secretory stimulation, *Am J Anat*, 117:365-83.
- 140.Suzuki, Y., Yonekura, H., Watanabe, T., Unno, M., Moriizumi, S., Miyashita, H., & Okamoto, H. (1994). Structure and expression of a novel rat RegIII gene. *Gene*, 144(2), 315–316. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(94\)90399-9](https://doi.org/10.1016/0378-1119(94)90399-9)
- 141.Takeda, K., & Akira, S. (2005). Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology*, 17(1), 1–14. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh186>
- 142.Takehana, K., Masty, J., Yamaguchi, M., Kobayashi, A., Yamada, O., Kuroda, M., et al. (1998). Fine structural and histochemical study of equine Paneth cells. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 27(2), 125–129. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0264.1998.tb00191.x>
- 143.Tasegian, A., Dikovskaya, D., Scott, M. M., Chawla, A. S., Pemberton, R., Helps, T., Meus, T., McLean, M. H., & Swamy, M. (2024). LRRK2 is not required for lysozyme expression in Paneth cells. *Nature Immunology*, 25(12), 2037–2039. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01523-1>
- 144.Terazono, K., Yamamoto, H., Takasawa, S., Shiga, K., Yonemura, Y., Tochino, Y., & Okamoto, H. (1988). A novel gene activated in regenerating islets. *Journal of Biological Chemistry*, 263(5), 2111–2114. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2963000/>
- 145.Theerawatanasirikul, S., Sirisanthana, T., & Pichyangkul, S. (2017). Chicken Paneth cell β -defensins and angiogenin-4 in response to gut microbial challenge. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 191, 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2017.08.001>
- 146.Thompson, M. R., Kaminski, J. J., Kurt-Jones, E. A., & Fitzgerald, K. A. (2011). Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection. *Viruses*, 3(5), 920–940. <https://doi.org/10.3390/v3050920>
- 147.Trier, J. S. (1963). Studies of the structure and function of the Paneth cell. *Journal of Cell Biology*, 18(1), 147–163. <https://doi.org/10.1083/jcb.18.1.147>
- 148.van der Flier, L. G., & Clevers, H. (2009). Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annual Review of Physiology*, 71(1), 241–260. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163145>
- 149.van der Hee, B., Loonen, L. M. P., Taverne, N., Taverne-Thiele, J. J., Smidt, H., & Wells, J. M. (2018). Optimized procedures for generating an enhanced,

- near physiological 2D culture system from porcine intestinal organoids. *Stem Cell Research*, 28, 165–171. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2018.02.013>
150. Verdile, N., Mirmahmoudi, R., Brevini, T. A. L., & Gandolfi, F. (2019). Evolution of pig intestinal stem cells from birth to weaning. *Animal*, 13(12), 2830–2839. <https://doi.org/10.1017/S1751731119000954>
 151. Verediano, T., Bialkowski, A., Liu, Y., & Barri, A. (2022). Effect of organic acid supplementation on intestinal Paneth cell markers and morphology in chickens. *Animals*, 12(20), 2777. <https://doi.org/10.3390/ani12202777>
 152. Wallaey, C., Garcia-Gonzalez, N., & Libert, C. (2022). Paneth cells as the cornerstones of intestinal and organismal health: A primer. *EMBO Molecular Medicine*, 15(2), e16427. <https://doi.org/10.15252/emmm.202216427>
 153. Wang, L., Li, J., Li, J., Li, R. X., Lv, C. F., Li, S., Mi, Y. L., & Zhang, C. Q. (2016). Identification of the Paneth cells in chicken small intestine. *Poultry Science*, 95(7), 1631–1635. <https://doi.org/10.3382/ps/pew079>
 154. Wang, L. X., Zhu, F., Li, J. Z., Li, Y. L., Ding, X. Q., Yin, J., ... & Wang, Y. Z. (2020). Epidermal growth factor promotes intestinal secretory cell differentiation in weaning piglets via Wnt/ β -catenin signalling. *Animal*, 14(4), 790–798. <https://doi.org/10.1017/S175173111900281>
 155. Washabau, R. J., & Day, M. J. (2013). *Canine and feline gastroenterology* (1st ed.). St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
 156. Watts, C., West, M. A., & Zaru, R. (2010). TLR signalling regulated antigen presentation in dendritic cells. *Current Opinion in Immunology*, 22(1), 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.12.008>
 157. Wehkamp, J., & Stange, E. F. (2010). Paneth's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(5), 523–531. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.03.002>
 158. Wen, J., Liu, B., Li, W., & Zhang, H. (2018). Effects of zinc supplementation on intestinal barrier and Paneth cells in ducks. *Poultry Science*, 97(9), 3168–3174. <https://doi.org/10.3382/ps/pey174>
 159. Wilson, C. L., Heppner, K. J., Rudolph, L. A., & Matrisian, L. M. (1995). The metalloproteinase matrilysin is preferentially expressed by epithelial cells in a tissue-restricted pattern in the mouse. *Molecular Biology of the Cell*, 6(7), 851–869. <https://doi.org/10.1091/mbc.6.7.851>
 160. Wilson, C. L., Ouellette, A. J., Satchell, D. P., et al. (1999). Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. *Science*, 286(5437), 113–117. <https://doi.org/10.1126/science.286.5437.113>
 161. Yang, Q., Bermingham, N. A., Finegold, M. J., & Zoghbi, H. Y. (2001). Requirement of Math1 for secretory cell lineage commitment in the mouse

- p>intestine.
- Science*
- , 294(5551), 2155–2158.
-
- <https://doi.org/10.1126/science.1065717>
162. Yu, S., Balasubramanian, I., & Liu, Y. (2020). Paneth cell-derived lysozyme defines the composition of mucolytic microbiota and the inflammatory tone of the intestine. *The EMBO Journal*, 39(16), e103174. <https://doi.org/10.15252/embj.2020103174>
 163. Zanuzzi, C. N., Barbeito, C. G., Portiansky, E. L., & Gimeno, E. J. (2008). Lectin histochemistry of rabbit small intestine: Paneth cell glycosylation patterns. *Veterinary Research Communications*, 32(1), 67–76. <https://doi.org/10.1007/s11259-007-9026-7>
 164. Zanuzzi, C. N., Fontana, P. A., Barbeito, C. G., Portiansky, E. L., & Gimeno, E. J. (2008). Paneth cells: Histochemical and morphometric study in control and *Solanum glaucophyllum* intoxicated rabbits. *European Journal of Histochemistry*, 52(2), 93–100. <https://doi.org/10.4081/ejh.2008.93>
 165. Zhang, Q., Pan, Y., Yan, R., Zeng, B., Wang, H., Zhang, X., Li, W., Wei, H., & Liu, Z. (2015). Commensal bacteria direct selective cargo sorting to promote symbiosis. *Nature Immunology*, 16(9), 918–926. <https://doi.org/10.1038/ni.3215>

BÖLÜM 27

Güvenli İntramüsküler Enjeksiyonda Aspirasyon Uygulamasına İlişkin Güncel Yaklaşımlar

Ebru Tanrıkulu Baka¹ & Yıldız Denat²

¹ MSc., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE. Orcid:

² Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE Orcid:

Giriş

İlaç emilim hızı ve etki süresinden dolayı intramüsküler (İM) enjeksiyon klinikte yaygın kullanılan hemşirelik uygulamalarından biridir (Kaya ve Palloş, 2018; Yılmaz ve ark., 2016). Dünya genelinde yılda yaklaşık 16 milyar İM enjeksiyonun uygulandığı ve bunların %5'inin aşı uygulamaları, %90'ının ise tedavi amaçlı olduğu belirtilmektedir (Raddadi ve ark., 2017; Pereira, 2021). Aspirasyon, intramüsküler (İM) enjeksiyon uygulamalarında ilacın vasküler yapı içerisine verilmesini önlemek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Pek çok klinik rehberde yer alan bu uygulamanın temel hedefi, ciddi advers reaksiyonların önüne geçmektir. Bu bağlamda, iğne doku içerisine girdikten sonra vasküler girişi dışlamak için 5–10 saniyelik aspirasyon yapılması önerilmektedir (Taddio ve ark., 2015). Bu şekilde bir aspirasyonla, ilacın hedef doku olan kasa uygulanması sağlanmakta, vasküler yapılar bypass edilmektedir (Pereira, 2021; Göl, 2020). Literatürde aspirasyonun güvenli, maliyet etkin ve basit bir işlem olduğu ileri sürülse de, bu uygulamanın enjeksiyon süresini uzattığı, ağrıya neden olduğu vurgulanmakta fakat bu konuda güçlü bilimsel kanıtların bulunmadığı ileri sürülmekte (Godinho ve ark., 2025), bir çok klinik rehberde ve hemşirelik eğitim programlarında halen standart bir işlem olarak yer almakta (DeLaune & Ladner, 2002; Lynn, 2008, Lynn, 2011). gerekliliğine ilişkin tartışmalar devam etmektedir.

Güvenli İntramüsküler Enjeksiyonda Temel İlkeler

İlaçların kas dokusu içerisine uygulanması olarak tanımlanan intramüsküler enjeksiyon (İM) (Süzen ve Ay, 2011; Taylor, Lillis ve LeMone, 2008) güvenli ve doğru şekilde yapılmadığında bir çok komplikasyona neden olabilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında doku tahrişi, nekroz, apse, kontraktür, enfeksiyon, periostitis, hematoma yer almakla birlikte sıklıkla kronik ağrı ve ilacın vasküler yapı içerisine enjeksiyonu, kemik ve sinir zedelenmesi gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir. (Floyd ve Meyer, 2007; Nicoll ve Hesby, 2002; Small, 2004; Wynaden ve ark., 2005). Hastada bu komplikasyonların önlenmesi, güvenli bir İM enjeksiyon için bazı temel ilkelere mutlak suretle uyulması beklenmektedir. Bu ilkeler arasında intramüsküler enjeksiyon uygulanacak bölgenin doğru tespit edilmesi, bireylerin beden kitle indeksi, subkutan doku kalınlığı ve kas kütlesi vb. dikkate alınarak iğne uzunluklarının belirlenmesi, hastanın yaşı, altta yatan kronik bir hastalık durumunun varlığı ile uygulanacak olan ilacın dozu ve miktarının değerlendirilmesi, işlem sırasında uygun bir pozisyon verilmesi, uygulama sırasında uygulama bölgesinin tam görünürlüğünün sağlanması, bölgenin uygulama öncesi palpe edilerek değerlendirilmesi, pürüzsüz ve keskin bir iğne kullanılması, ilaç çekildikten sonra iğnenin değiştirilmesi, iğne dokuya girdikten sonra aspirasyon uygulanması, hava kilidi, Z tekniği, Helfer skin tap tekniği, parmakla bölgeye basınç uygulama ve çeşitli dikkati başka yöne çekme uygulamaları gibi birçok teknik ve uygulama yer almaktadır (Süzen ve Ay, 2011,

Rock, 2000; Chung ve ark., 2002; Ağaç ve Güneş, 2011). Bu teknik ve uygulamalara ilişkin pek çok araştırma sonucu var olmakla birlikte günümüzde halen güvenli İM enjeksiyon uygulamaları için tekniklerin değerlendirilmesine, yeni teknik ve uygulamaların geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. (Nicoll ve Hesby, 2002). Günümüzde güvenli İM enjeksiyon uygulamaları içerisinde tartışmalara neden olan konulardan biri de İM enjeksiyonda aspirasyon uygulamasının kullanımıdır.

İntramüsküler Enjeksiyonda Aspirasyon

İM ilaç uygulamalarında aspirasyon, ilacın vasküler yapı içerisine verilmesini önlemek amacıyla ilacı doku içerisine enjekte etmeden hemen önce pistonun 5-10 saniye süre ile geri çekilerek negatif basınç oluşturulmasıdır. Aspirasyonda temel amaç ilacın hedef doku olan kasa uygulanması sağlanmak, vasküler yapıları bypass ederek ilacın vasküler yapı içerisine uygulanmasını önlemektir (Sisson, 2015). Literatürde aspirasyonun güvenli, maliyet etkin ve basit bir işlem olduğu ileri sürülse de, bu uygulamanın enjeksiyon süresini uzattığı, ağrıya neden olduğu vurgulanmakta fakat bu konuda güçlü bilimsel kanıtların bulunmadığı ileri sürülerek (Godinho ve ark., 2025) gerekliliği tartışılmakta halen bir çok klinik rehberde ve hemşirelik eğitim programında standart bir işlem olarak yer almakta, hemşirelerin önemli bir kısmı tarafından uygulanılmaya devam etmektedir (DeLaune ve Ladner, 2002; Lynn, 2008, Lynn, 2011). Sisson (2015) tarafından İM enjeksiyonda hemşirelerin aspirasyon uygulama durumunu belirlemek amaçlı yapılan bir sistematik review çalışmasında, hemşirelerin aspirasyon uygulama konusundaki karar verme sürecine etki eden etmenler olarak hemşirelere verilen temel İM enjeksiyon beceri öğretiminde aspirasyona yer verildiği ve vene enjeksiyon uygulama endişesi nedeniyle hemşirelerin aspirasyonu kullanma eğiliminde oldukları saptanmıştır. Engstrom ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan bir araştırmada hemşirelerin %96'sının intramüsküler enjeksiyonda aspirasyon işlemini uyguladıkları saptanmıştır (Engstrom ve ark., 2000). Literatürdeki dikkat çekici bir diğer nokta ise hemşirelerin İM enjeksiyon uygulamalarında aspirasyon işlemini farklı sürelerde uygulamalarıdır. Örneğin literatürde aspirasyon sırasında 5-10 sn negatif basınç uygulanması önerilirken hemşirelerin uygulamalarında bu süreyi dikkate almadıkları ve farklı sürelerde aspirasyon işlemini yaptıkları görülmektedir. Nitekim Ipp ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan bir çalışmada çocuklarda aşı uygulamaları sırasında yapılan aspirasyonlarda hemşirelerin sadece %3'ünün aspirasyonu 5-10 saniye süre ile gerçekleştirdiği belirtilmiştir. Sisson (2015) tarafından İM enjeksiyonda aspirasyonun etkinliğinin incelendiği kanıt gücü yüksek olan bir sistematik derlemede ise sağlık personellerinin birçoğunun literatürde önerilen süre olan 5-10 sn süresince aspirasyon yapmadığı tespit edilmiştir. Thomas ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan araştırmada da aspirasyon işlemini uygulayan hemşirelerin %67'sinin aspirasyonu 2 sn'den daha az süre yaptığı ve hiçbirinin 5 sn'den daha fazla süre aspirasyon işlemini uygulamadıkları belirlenmiştir.

(Thomas, Mraz ve Rajcan, 2016). Engstrom ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan çalışmada da hemşirelerin %96'sının İM enjeksiyonda aspirasyon işlemini gerçekleştirdikleri saptanmış, fakat 5– 10 saniyelik aspirasyon süresine uygun davranıp davranmadıkları incelenmemiştir (Engstrom ve ark., 2000). Görüldüğü gibi İM enjeksiyonda aspirasyon halen uygulanmasının yanı sıra aspirasyon uygulama süreleri arasında değişkenlikler göze çarpmakta, aspirasyon uygulamasının etkilerinin incelendiği birçok çalışmada da bu sürenin standardize edilmediği görülmektedir.

İM Enjeksiyonda Aspirasyonun Ağrıya Etkisi

Ağrı İM enjeksiyonda çok sık deneyimlenen bir bulgu olup, hastalar özellikle İM enjeksiyonu ağrı verici bir deneyim olarak nitelendirmekte ve bu durum hastalarda İM enjeksiyon korkusuna neden olmaktadır. İM enjeksiyon sırasında yaşanan ağrının nedeni fizyolojik olarak, verilen ilacın kimyasal içeriğinden kaynaklanan lokal bir irritasyon nedeni ile oluşabileceği gibi iğnenin doku bütünlüğünü bozmasından ve ilacın dokunun içerisinde oluşturduğu gerginliğe bağlı da olabilmektedir. Literatürde ilacın doku içinde birikiminden dolayı dokuda artan basıncın ya da ilacın hızla dokuya girmesi nedeniyle dokuda ani genişlemenin ağrı oluşumuna neden olabildiği bildirilmektedir. Burada özellikle İM enjeksiyonda mekanik, termal, kimyasal uyaranlar, afferent nöronların ucunda yer alan nosiseptörler üzerinde yanıtı neden olmaktadır. Afferent sinirler omuriliğe sinyal taşımakta ve omurilik de ağrı sinyallerini beyne ulaştırmaktadır (Mitchell ve Whitney 2001; Hay, 1995; Mitchell, 1998). Tüm bu etmenler sonucunda İM enjeksiyon sırasında birey ağrı deneyimlemektedir. Nitekim yapılan bir çalışmada, yetişkin bireylerin %40'ının İM enjeksiyon kaynaklı ağrı yaşadığı belirtilmiştir. (Cupitt ve Kasipandian, 2004). Çelik ve Khorshid (2015) ise, hastaların yaklaşık %30'unun ağrı oluşturmamasından dolayı İM enjeksiyon yaptırmaktan korktuğunu ifade etmiştir (Çelik ve Khorshid, 2015). İM enjeksiyon kaynaklı ağrının cinsiyete göre farklılık durumunun incelendiği 300 hasta birey ile yapılan bir çalışmada ise, kadınların erkeklere göre algıladıkları ağrı yoğunluğunun daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Kusumadevi ve ark., 2011).

Literatürde özellikle İM enjeksiyon sırasında uygulanan aspirasyonun da ağrıya neden olduğu vurgulanmaktadır. Bağışıklama Danışma Komitesi de aspirasyon sonrasında enjektöre kan gelmemesinin enjeksiyonun doğru şekilde yapıldığının bir göstergesi olmadığını ve aspirasyonun ağrıya neden olabilen bir uygulama olduğunu belirtmektedir (Göl, 2020). Göl ve Özsoy (2017) tarafından 4 ila 6 ay arasındaki 128 bebekle yürütülen bir çalışmada aspirasyonsuz yapılan İM enjeksiyonun aspirasyon yapılarak uygulanan İM aşı uygulamasına göre daha az ağrıya neden olduğu saptanmıştır (Göl ve Özsoy, 2017). Bu çalışmalara paralel olarak Ipp ve arkadaşları (2007) tarafından Kanada'da 4-6 aylık bebeklerle yapılan İM aşı uygulamalarında aspirasyonun ağrı üzerine etkisinin incelendiği çalışmada kontrol grubundaki bebeklere aspirasyon yapılarak standart enjeksiyon

tekniki (iğne 90 derecelik bir açı ile yerleştirilir 5-10 sn aspirasyon uygulanır, aşı 5-10 sn.de enjekte edilir ve iğne sonra yavaşça çekilir) ile, deney grubundaki bebeklere ise iğne yine 90 derecelik açıyla yerleştirilerek ve aspirasyon yapılmadan ilaç 1-2 sn boyunca enjekte edilmiş ve daha sonra hızlı bir şekilde geri çekilmiştir. Bebeklerin ağrıya verdikleri yanıtlar ve ağlama süreleri incelendiğinde, ağrı puan ortalamalarının ve ağlama sürelerinin standart teknik grubundaki bebeklerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (İpp ve ark., 2007). Yine bebeklerde aşı uygulamasındaki aspirasyona yönelik Girish ve Ravi (2014) tarafından 6 hafta ve 18 aylık bebeklerle gerçekleştirilen bir çalışmada, vastus lateralis kasına aşı yapılırken aspirasyonsuz hızlı enjeksiyon tekniği ve standart enjeksiyon tekniğinin bebeklerdeki ağrı seviyesi ve ağlama süresine etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda aspirasyonsuz hızlı enjeksiyon tekniği uygulanan bebeklerin ağrı puan ortalamalarının ve ağlama sürelerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır (Girish ve Ravi, 2014). Fakat burada dikkate alınması gereken önemli bir nokta bu çalışmaların aşı uygulaması ve bebeklerde yapılan çalışmalar olmasıdır. World Health Organization (WHO) tarafından 2004 yılında düzenlenen raporda, büyük kan damarları ve sinirlerin yoğun olarak bulunmadığı bölgelerde (ventrogluteal bölge gibi) aspirasyon uygulamasının gerekli olmadığı belirtilmiştir (World Health Organization, 2019). Yetişkinlerde uygulanan İM enjeksiyonlardaki aspirasyon işleminin ağrıya etkisinin incelendiği bir çalışma İM enjeksiyon sırasında oluşan ağrının aspirasyondan mı yoksa enjeksiyon süresinden mi kaynaklandığı incelenmiştir (Petousis Harris ve ark. 2013). Çalışma 14-45 yaş arası 113 birey ile yürütülmüştür. Çalışmada İM aşı uygulamasının birinci gruba: aspirasyon uygulaması yapılmadan ve enjeksiyonun 1 saniye sürdüğü, ikinci gruba: aspirasyon uygulaması yapılmadan ve enjeksiyonun 5-10 saniye sürdüğü, üçüncü gruba ise: aspirasyon uygulamasının yapıldığı ve enjeksiyonun 5-10 saniye sürdüğü belirtilmiştir. Üç farklı aşı uygulama grubu arasında ağrı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat çalışmada aspirasyon süresi ile ilgili bilgi verilmemiştir (Petousis-Harris, ve ark., 2013). Sisson (2015) tarafından İM enjeksiyonda aspirasyon etkinliğinin incelendiği bir sistematik review çalışmasında, aspirasyonsuz hızlı bir şekilde yapılan enjeksiyonun yavaş yapılan aspirasyonlu enjeksiyona oranla daha az ağrılı olduğu saptanmıştır (Sisson, 2015). Son 5 yılda yapılan güncel çalışmalar değerlendirildiğinde ise; Baran (2020) tarafından ventrogluteal bölgeye intramüsküler enjeksiyonda aspirasyonun gerekliliğinin ve ağrıya etkisinin incelendiği 834 hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hastalar; aspirasyon süresinin 5-10 sn olduğu İM enjeksiyon grubuna (Uygulama Grubu A), aspirasyon süresinin 1-2 sn olduğu İM enjeksiyon grubuna (Kontrol Grubu) ve aspirasyon işleminin uygulanmadığı İM enjeksiyon grubuna (Uygulama Grubu B) ayrılmıştır. Çalışma sonucunda Uygulama Grubu B ile Kontrol Grubu'ndaki hastaların ağrı puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark olmadığı; fakat aspirasyonun 5-10 sn sürdüğü Uygulama Grubu A ile Kontrol Grubu ve Uygulama Grubu A ile Uygulama Grubu B'deki

hastaların ağrı puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (Baran, 2020). Çalışmada aspirasyon süresinin ağrıya etki ettiği ventrogluteal alandan yapılan İM enjeksiyon uygulamalarında aspirasyonun yapılmasına gerek olmadığı vurgulanmıştır (Baran, 2020). Nitekim Karabey ve Karagözoğlu (2021) tarafından ventrogluteal bölgeye uygulanan İM enjeksiyonda aspirasyon işleminin enjeksiyona bağlı ağrıya etkisini belirlemek amaçlı yapılan deneysel bir çalışmada, hastalara uygulanan İM enjeksiyonlarda aspirasyon işlemi ilkinde yapılmış sonraki enjeksiyonda ise yapılmamıştır ve işlem bu şekilde ardışık olarak devam etmiştir. Çalışma sonucunda ventrogluteal bölgede uygulanan aspirasyonun enjeksiyona bağlı yaşanan ağrıyı artırdığı tespit edilmiştir (Karabey ve Karagözoğlu, 2021). Tüm çalışmalar gözden geçirildiğinde İM enjeksiyonda aspirasyonun ağrıya etkisine ilişkin sınırlı sayıda çalışma olduğu, bu çalışmaların genellikle bebekler ve aşı uygulamaları üzerinde odaklandığı yetişkin grubunda ise çalışmaların sınırlı ve az sayıda olmasının yanı sıra çalışmalarda aspirasyon süresi ve enjeksiyon süresinin genellikle standardize edilmediği görülmektedir.

İM Enjeksiyonda Aspirasyonun Konfora Etkisi

İM enjeksiyonda uygulanan aspirasyon işleminin hasta bireyler üzerinde ağrının yanı sıra diğer bazı önemli etkileri de bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi ise bireyin rahat ve konforunda bozulmadır. Konforda bozulma İM enjeksiyonlarda hem yetişkin hem de pediatri grubunda sıklıkla görülen ve hastalarda rahatsızlık hissi oluşturan istenmeyen bir sonuçtur. İM enjeksiyonlarda prosedürde yer alması nedeni ile yapılan aspirasyon uygulamasının, hastada rahatsızlık ve sıkıntı hissinin oluşmasına ve buna bağlı olarak da konfor düzeyinin olumsuz bir şekilde etkilenmesine neden olduğu belirtilmektedir (Göl ve Özsoy, 2017). Bu konuda Karabey ve Karagözoğlu (2021) tarafından ventrogluteal bölgeye uygulanan İM enjeksiyonda aspirasyonun enjeksiyonla ilişkili konfor düzeyine etkisini saptamak amacıyla 200 hasta ile gerçekleştirildikleri tek kör randomize kontrollü bir çalışmada, hastalar İM enjeksiyon uygulamalarının ilkinde aspirasyon işlemi uygulanmış, ikincisinde aspirasyon işlemi uygulanmamıştır. Çalışma sonucunda aspirasyon uygulamasız yapılan İM enjeksiyon sonrası konfor puanları 8,00 iken aspirasyon uygulanan İM enjeksiyon sonrası konfor puanları 6,00 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, ventrogluteal bölgede, yapılan aspirasyon işleminin hastanın konfor düzeyini düşürdüğü belirtilmiştir (Karabey ve Karagözoğlu, 2021). Bu çalışmaya paralel olarak Jacobson ve arkadaşları (2001) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada da aşı uygulaması sırasında uygulanan aspirasyon işleminin çocuklarda yaşanan sıkıntı hissine etkisi incelenmiş, 15-18 aylık bebeklerde İM enjeksiyon uygulamaları sırasında yapılan aspirasyon işlemi sonrasında bebeklerde yaşanan sıkıntı oranının %92.7 ve 4-6 yaş arası çocuklarda ise %44.4 olduğu belirlenmiştir (Jacobson ve ark., 2001). Tüm bunların yanı sıra literatürde İM enjeksiyon uygulamalarında bölge fark etmeksizin rutinde 5-10 sn aspirasyon

uygulandığı ve aspirasyonun konfor düzeyine olan etkisinin incelendiği sınırlı sayıda çalışmanın bulunduğu vurgulanmaktadır (Kara, 2013; Göl, 2020).

İM Enjeksiyonda Aspirasyonun Diğer Advers Etkileri

Günümüzde İM enjeksiyonlarda uygulanan aspirasyonun ağrı ve hasta konforu üzerine etkilerinin yanı sıra diğer advers etkileri de tartışılmaya başlanmıştır (Godinho ve ark., 2025). Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda, İM enjeksiyon uygulamalarında işlemin doğru bir şekilde yapılmasının enjeksiyon kaynaklı komplikasyonları azalttığı ve hem sinir hem de büyük kan damarlarının bulunmaması nedeni ile vastus lateralis ile deltoid kas bölgelerine aspirasyon olmadan yapılan hızlı enjeksiyonun advers etkileri azalttığı belirtilmektedir (Ipp ve ark., 2007; Alparslan 2008; Şenturan ve ark., 2008). Harrish ve arkadaşları (2013) tarafından yetişkin hastalarda deltoid bölgeye uygulanan HPV aşısında “aspirasyonsuz hızlı enjeksiyon tekniği”, “aspirasyon olmadan yavaş enjeksiyon tekniği (iğne sabit basınç ile 90 derece yerleştirilerek aspire edilmeden ilacın 1-2 sn içinde verildiği)” ve “standart enjeksiyon tekniği (iğne 90 derece yerleştirilerek 5-10 sn. aspirasyon, aşı 5-10 sn.de enjekte edilmiş ve iğne yavaş yavaş geri çekilerek)” ile yapılan İM enjeksiyon sonrası hastaların aşı bölgesi ve çevresi kızarıklık, şişlik, hassasiyet açısından incelenmiş çalışma sonucunda tüm enjeksiyon uygulama teknikleri arasında lokal reaksiyonlar açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (Harris ve ark., 2013). Göl ve Özsoy (2017) ise aspirasyonsuz enjeksiyon tekniğinin advers etki riskini azaltabileceğini savunmuştur. Taddio ve arkadaşları (2010) ise pediatriye bağışıklama uygulamalarında, aspirasyonsuz İM enjeksiyon tekniği kullanımında hiçbir yan etki görülmediğini saptamıştır (Taddio ve ark., 2010). Uluslararası rehberler de bu bulguları desteklemektedir. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (2015), İngiltere Sağlık Bakanlığı (2012) ve Kanada Halk Sağlığı Ajansı (2013), özellikle aşı uygulamalarında aspirasyonun gerekli olmadığını ve önerilmemesi gerektiğini bildirmiştir. (Göl ve Özsoy, 2017). Cecelia ve Johnson (2012) tarafından yapılan derleme çalışmasında ise, aşı, heparin ve insülin enjeksiyonlarında aspirasyonun klinik fayda sağlamadığı ifade edilmiştir. (Cecelia ve Johnson, 2012). Otomatik güvenli enjektörler, enjeksiyon işleminin güvenliğini artırmakta ve aspirasyon yapmayı teknik olarak imkânsız kılmaktadır (Sepah ve ark., 2017). Ayrıca, kas içine 45–90° açıyla yapılan enjeksiyonlarda vasküler giriş riskinin son derece düşük olduğu ve bu nedenle aspirasyonun gereksiz olduğu bildirilmiştir (Crawford ve Johnson, 2012). Silva ve arkadaşlarının (2021) ventrogluteal bölgeye yapılan İM Hepatit A aşısı uygulamasında aspirasyonun advers olaylar üzerindeki etkisini değerlendirdikleri randomize çalışmada, hem aspirasyon yapılan hem yapılmayan gruplarda benzer oranlarda hematoma, parestezi, kas yorgunluğu gibi yan etkiler bildirilmiş; istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2016 yılında yayımlanan bağışıklamaya ilişkin rehberde otomatik ve tek kullanımlık sadece ilaç verme amaçlı ve

aspirasyona engel tasarlanmış aşı enjektörlerine vurgu yapılmış aşılama aspirasyona ihtiyaç olmadığına vurgu yapılmıştır. Fakat yine önemli bir noktaya dikkat çekmek gerekir ki yapılan çalışmalar ve rehberlerdeki öneriler aşı uygulamaları üzerinde yoğunlaşmakta ve öneriler sadece İM aşı uygulamalarına odaklanmakta diğer İM enjeksiyonlar için (örneğin analjezik, antibiyotik, antipsikotik uygulamaları) kesin ve net bilgiler ve önerilerin olmadığı altı çizilmektedir (Hunter, 2008; Wynaden ve ark., 2006; Wynaden ve ark., 2005; Nicoll ve Hesby, 2002). Nitekim İM aşı uygulamaları dışındaki kanıt temelli araştırmalar kapsamında yapılan çalışmalardan biri de Godinho ve arkadaşları (2025) tarafından yetişkinlerde İM enjeksiyonda uygulanan aspirasyonun advers olaylara etkisinin incelendiği sistematik derleme çalışmasıdır. Bu çalışmada aspirasyon uygulamasının advers etkileri ve dezavantajları değerlendirilmiş ve aspirasyon işlemi ile uygulanan İM enjeksiyon sonrasında hastalarda enjeksiyon yerinde sertlik, kan damarlarının delinmesi, lokal ağrı, hematoma, apse ve ilacın etkisinin azalması gibi istenmeyen advers reaksiyonların ortaya çıktığı bildirilmiştir (Godinho ve ark., 2025). Greenway (2014) ise dorsogluteal bölge dışında yapılan enjeksiyonlarda aspirasyonun gerekli olmadığını savunmuştur. Baran (2020), ventrogluteal bölgeye uygulanan enjeksiyonlarda aspirasyon süresinin 1–2 sn veya 5–10 sn olması fark etmeksizin, enjeksiyon sırasında kan dönüşü gözlenmediğini ve aspirasyonun gereksiz olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde Silva ve arkadaşları (2021), aspirasyonsuz enjeksiyonların advers olaylar açısından güvenli olduğunu bildirmiştir. Tüm bunların yanı sıra literatürde aspirasyonu destekleyen görüşler de mevcuttur. Özellikle dorsogluteal bölge gibi damar-sinir açısından zengin bölgelerde ya da iritan ilaçların uygulandığı durumlarda aspirasyonun uygulanması gerektiği bildirilmiştir (Sisson, 2015; Güneş, 2017; Godinho ve ark., 2025; Pereira, 2021). Thomas ve arkadaşları (2016), aspirasyonun hastaya zarar verebilecek damar içi uygulamaları önlemede koruyucu bir rol oynayabileceğini, ancak rutin kullanımında sürenin genellikle yetersiz kaldığını vurgulamıştır. Sepah ve arkadaşları (2017) ile Sisson (2015) çalışmalarında İM enjeksiyonda rutinde uygulanan aspirasyon süresinin maksimum 1-2 saniye sürdüğü ve bu sürenin de iğne ucunun kan damarına gelme durumunun belirlenmesinde yetersiz olduğunu bildirerek aspirasyon işleminin yapılması ve süresinin daha uzun tutulması gerektiği bildirilmektedir (Sepah ve ark., 2017; Sisson, 2015). Yine Sepah ve arkadaşları (2017) aspirasyonun hızlı, kolay uygulanabilir ve maliyetsiz bir işlem olduğunu belirterek savunuculuğunu yapmıştır.

Sonuç ve Öneriler

Güvenli intramüsküler (İM) enjeksiyon uygulamalarında aspirasyon işleminin gerekliliği ve etkilerinin incelendiği bu çalışma sonucunda literatür bulgularının, aspirasyonun enjeksiyon süresini uzattığı, hastalarda ağrı düzeyini artırdığı, konfor düzeyini olumsuz etkilediği ve bazı advers olaylara yol açabileceği yönünde olduğu, aspirasyonun özellikle damar ve sinir yoğunluğunun yüksek

olduğu bölgelerde (örneğin dorsogluteal bölge), iritan özellikli ilaç uygulamalarında bir güvenlik önlemi olarak önerildiği ve konuya ilişkin tartışmaların halen devam ettiği görölmektedir. Aşı uygulamaları, pediatrik hasta grubu gibi alanlarda yapılan enjeksiyonlarda aspirasyonun gereksiz olduğu Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve Kanada Halk Sağlığı Kurumu gibi otoritelerce rehberlere yansıtılmıştır. Özellikle otomatik ve güvenli enjektörlerin kullanımı aspirasyon ihtiyacını azaltmaktadır. Bununla birlikte, erişkin bireylerde, farklı kas bölgelerinde ve farklı iritan ilaçlarla yapılan İM enjeksiyonlarda aspirasyonun etkileri ile ilgili literatür sınırlı olup, uygulama kararının bireysel hasta özellikleri, enjeksiyon bölgesi, ilacın tipi ve uygulama tekniği dikkate alınarak verilmesi önerilmektedir. Kanıta dayalı uygulamaların artırılması için hemşirelerin mevcut rehberler doğrultusunda karar verebilme yeterliliğinin desteklenmesi, eğitim içeriklerinin güncellenmesi ve uygulamalarda bireyselleştirilmiş yaklaşımların benimsenmesi önem taşımaktadır. Gelecekte yapılacak randomize kontrollü ve karşılaştırmalı çalışmalar ile aspirasyonun ağrı, konfor ve advers olaylara etkileri daha net ortaya konulmalı; böylece hemşirelikte uygulama standardizasyonu sağlanmalı ve hasta güvenliği en üst düzeye çıkarılmalıdır.

Kaynaklar

- Ağaç, E., & Güneş, Ü. Y. (2011). Effect on pain of changing the needle prior to administering medicine intramuscularly: A randomized controlled trial. *Journal of Advanced Nursing*, 67, 563-568.
- Alparslan, Ö. (2008). Çocukluk dönemi aşı uygulama teknikleri ve ilgili standartlar. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 12, 1-11.
- Baran, L. (2020). Ventrogluteal bölgeden uygulanan intramüsküler enjeksiyonda aspirasyon işleminin gerekliliğinin ve ağrı üzerine etkisinin incelenmesi (Doktora Tezi). Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Esasları Ana Bilim Dalı, İzmir.
- Cecelia, L., & Johnson, A. (2012). To aspirate or not: An integrative review of the evidence. *Nursing Critical Care*, 5, 9-15.
- Chung, J. W. Y., Ng, W. M. Y., & Wong, T. S. (2002). An experimental study on the use of manual pressure to reduce pain in intramuscular injections. *Journal of Clinical Nursing*, 11, 457-461.
- Crawford, C. L., & Johnson, J. A. (2012). To aspirate or not: An integrative review of the evidence. *Nursing*, 42(3), 20-25.
- Cupitt, J., & Kasipandian, V. (2004). Pain and intramuscular injections. *Anaesthesia*, 59(1), 93.
- Çelik, N., & Khorshid, L. (2015). The use of shotblocker for reducing the pain and anxiety associated with intramuscular injection. *Holistic Nursing Practice*, 29(5), 261-271.
- DeLaune, S. C., & Ladner, P. K. (2002). *Fundamentals of nursing: Standards and practice*. New York, NY: Thomson Delmar Learning.
- Engstrom, J. L., Giglio, N. N., Takacs, S. M., Ellis, M. C., & Cherwenka, D. I. (2000). Procedures used to prepare and administer intramuscular injections: A study of infertility nurses. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, 29(2), 159-168.
- Floyd, S., & Meyer, A. (2007). Intramuscular injections – what's best practice? *Nursing New Zealand*, 13(6), 20-22.
- Girish, G. N., & Ravi, M. D. (2014). Vaccination related pain: Randomized controlled trial, comparison of pain of two injection techniques. *Indian Journal of Pediatrics*, 81, 1327-1331.
- Godinho, M. R., Carbogim, F. C., Coelho, A. C., Araujo, G. N., Souza, A. D., Gomez, H. S., ...Sousa, A. D. (2025). Effect of aspiration during intramuscular injection on the occurrence of adverse effects in adults: A systematic review protocol. *Joanna Briggs Institute Evidence Synthesis*, 23(2), 394-400. <https://doi.org/10.11124/JBIES-23-00225>

- Göl, İ., & Altuğ Özsoy, S. (2017). Effects of rapid vaccine injection without aspiration and applying manual pressure before vaccination on pain and crying time in infants. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 14(2), 154-162.
- Göl, İ. (2020). İntramüsküler aşı uygulamalarında ağrı yönetimi: Aspirasyonsuz hızlı enjeksiyon tekniği. *The Eurasian Journal of Medicine*, 3(2), 48-54.
- Greenway, K. (2014). Rituals in nursing: Intramuscular injections. *Journal of Clinical Nursing*, 23(23), 3583-3588.
- Güneş, Ü. (2017). Hemşirelikte kanıta dayalı uygulama sürecinin adımları. *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi*, 9, 171-187.
- Harris, H., Poole, T., Stewart, J., Turner, N., Goodyear-Smith, F., Coster, G., & Lennon, D. (2013). An investigation of three injection techniques in reducing local injection pain with a human papillomavirus vaccine: A randomized trial. *Vaccine*, 31, 1157-1162.
- Hay, J. (1995). Complications at site of injection of depot neuroleptics. *British Medical Journal*, 311(7002), 421.
- Hunter, J. (2008). Intramuscular injection techniques. *Nursing Standard*, 22(24), 35-40.
- Ipp, M., Sam, J., & Parkin, P. C. (2006). Needle aspiration and intramuscular vaccination. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 160(4), 451.
- Ipp, M., Taddio, A., Sam, J., Gladbach, M., & Parkin, P. C. (2007). Vaccine-related pain: Randomized controlled trial of two injection techniques. *Archives of Diseases in Childhood*, 92, 1105-1108.
- Jacobson, R. M., Swan, A., Adegbenro, A., Ludington, S. L., Wollan, P. C., & Poland, G. A. (2001). Making vaccines more acceptable: Methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccines. *Vaccine*, 19, 2418-2427.
- Kara, D. (2013). İntramüsküler enjeksiyona bağlı gelişen ağrının azaltılmasına yönelik yöntemler. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 275-289.
- Karabey, T., & Karagözoğlu, Ş. (2021). Ventrogluteal bölgeye yapılan intramüsküler enjeksiyonda aspirasyon işleminin enjeksiyona bağlı ağrı ve konfor düzeyi üzerine etkisi. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi*, 13(2), 303-309. <https://doi.org/10.5336/nurses.2020-77248>
- Kaya, N., & Palloş, A. (2018). Parenteral medications. In *Fundamentals of nursing* (1st ed.). İzmir: Akademi Bookstore.
- Kusumadevi, M. S., Dayananda, G., Shivakumar, V., Elizabeth, J., & Kumudavathi, M. S. (2011). The perception of intramuscular injection pain in men vs women. *Biomedical Research*, 22(1), 107-110.

- Lynn, P. (2008). *Lippincott's photo atlas of medication administration* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Lynn, P. (2011). *Lippincott's photo atlas of medication administration* (4th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Mitchell, J. R. (1998). The effect of injection speed on the perception of intramuscular injection pain (Master's thesis). School of Nursing and Graduate School of The University of Wyoming, ABD.
- Mitchell, J. R., & Whitney, F. W. (2001). The effect of injection speed on the perception of intramuscular injection pain. *American Association of Occupational Health Nurses*, 49(6), 286-292.
- Nicoll, L. H., & Hesby, A. (2002). Intramuscular injection: An integrative research review and guideline for evidence-based practice. *Applied Nursing Research*, 15(3), 149-162.
- Petousis-Harris, H., Poole, T., Stewart, J., Turner, N., Goodyear-Smith, F., Coster, G., & Lennon, D. (2013). An investigation of three injection techniques in reducing local injection pain with a human papillomavirus vaccine: A randomized trial. *Vaccine*, 31(8), 1157-1162.
- Pereira, R. P. G. (2021). Clinical effectiveness and evidence-based practice: Assessment of attitudes, skills and practices. Edi tora Cientifica, Portuguese.
- Raddadi, Y., Adib-Hajbaghery, M., Ghadirzadeh, Z., & Kheirkhah, D. (2017). Comparing the effects of acupressure at LI4 and BL32 points on intramuscular injection pain. *European Journal of Integrative Medicine*, 11, 63-68.
- Rock, D. (2000). Does drawing up technique influence patients' perception of pain at the injection site? *Australian and New Zealand Journal of Mental Health Nursing*, 9, 147-151.
- Rodger, M. A., & King, L. (2000). Drawing up and administering intramuscular injections: A review of the literature. *Journal of Advanced Nursing*, 31(3), 574-582.
- Sepah, Y., Samad, L., Altaf, A., Rajagopalan, N., & Khan, J. A. (2017). Aspiration in injections: Should we continue or abandon the practice? *Research*, 3, 1-14.
- Silva, A., Santos, R., Araujo, M., Silva, L., & Santos, D. (2021). Intramuscular injection safety without aspiration in the ventro-gluteal region during vaccination: Randomized clinical trial. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 75(1), e20201119. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-1119>.
- Sisson, H. (2015). Aspirating during the intramuscular injection procedure: A systematic literature review. *Journal of Clinical Nursing*, 24, 2368-2375.

- Small, S. (2004). Preventing sciatic nerve injury from intramuscular injections: Literature review. *Journal of Advanced Nursing*, 47(3), 287-296.
- Süzen, L. B., & Ay, F. A. (2011). *İlaç uygulamaları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Şenturan, L., Karabacak, Ü., Alpar, E. Ş., & Sabuncu, N. (2008). Hemşirelerin kullanıma hazır enjektörlerle subkutan yolla heparin uygulamaları. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, 1, 30-42.
- Taddio, A., Appleton, M., Bortolussi, R., Chambers, C., Dubey, V., Halperin, S., & Midmer, D. (2010). Reducing the pain of childhood vaccination: An evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E843-855.
- Taddio, A., McMurtry, C. M., Shah, V., Riddell, R. P., Chambers, C. T., Noel, M., MacDonald, N., et al. (2015). Reducing pain during vaccine injections: Clinical practice guideline. *Canadian Medical Association Journal*, 187(3), 975-982.
- Taylor, C., Lillis, C., & LeMone, P. (2008). *Fundamentals of nursing: The art and science of nursing care* (6th ed.).
- Thomas, C. M., Mraz, M., & Rajcan, L. (2016). Blood aspiration during IM injection. *Clinical Nursing Research*, 25(5), 549-559.
- Wynaden, D., Landsborough, I., Chapman, R., McGowan, S., Lapsley, J., & Finn, M. (2005). Establishing best practice guidelines for administration of intramuscular injections in the adult: A systematic review of the literature. *Contemporary Nurse*, 20(2), 267-277.
- Wynaden, D., Landsborough, I., McGowan, S., Baigmohamad, Z., Finn, M., & Pennebaker, D. (2006). Best practice guidelines for the administration of intramuscular injections in the mental health setting. *International Journal of Mental Health Nursing*, 15(3), 195-200.
- World Health Organization. (2019). *Immunization in practice: A practical guide for health staff* (Module 6). Holding an immunization session.
- Yılmaz, D., Khorshid, L., & Dedeoglu, Y. (2016). The effect of the Z-track technique on pain and drug leakage in intramuscular injections. *Clinical Nurse Specialist*, 30(6), E7-E12.

BÖLÜM 28

Hamilelikte Periodontal Sağlık: Fizyolojik Değişiklikler, Hastalıklar ve Güncel Tedavi Yaklaşımları

Rauf Karımlı¹ & Gülbeddin Yalınız² & Osama Alhoid³

¹ Doktora Öğrencisi Dt. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Periodontoloji A.D, ORCID: 0009-0009-6467-7778

² Karaman Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, ORCID: 0000-0003-4406-1393

³ Doktora Öğrencisi Dt. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Periodontoloji A.D, (Sorumlu Yazar) ORCID: 0000-0003-3803-2318

1.GİRİŞ

Annenin vücudu gebelikte sürekli değişikliklere maruz kalmaktadır. Bunların arasında metabolizma, hormonlar. İmmün sistem ve iltihap dahil olmaktadır.(1) Ağız sağlığı bu gibi değişikliklerden etkilenme olasılığı vardır; ağızdaki mikrop dengesinin bozulması diş eti iltihabı (gingivitis) ile diş eti hastalığının (periodontitis) risklerini arttırmasını sağlayabilir.(2)

1.1. Hamilelikte Hormonal, İmmünolojik ve Periodontal Değişiklikler

Hamilelik sırasında en sık rastlanan ağız hastalıklarından bir tanesi hamilelik gingivitidir. Yaklaşık olarak hamile kadınların %60-70 oranını etkilemekte ve artmış östrojen ve progesteron hormonların seviyeleriyle ilişkilendirilmektedir.(3,4) Bu hormon değişiklikleri diş eti dokularında bulunan damarların değişikliğe uğramasını sağlayarak immün yanıtını değiştirip dokuların bakteriyel plak birikimine karşı daha duyarlı hale getirir.(4) Bunun yanı sıra hamilelikle ilişkilendirilen ve diş eti hastalığının daha şiddetli bir formu olarak kabul edilen periodontitis, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum gibi negatif hamilelik durumlarıyla ilişkilendirilmiştir.(5,6)

1.1.1 Hormonal Değişiklikler

Progesteron ile östrojennin hormonlarının hedef dokularından biri periodontal dokudur. Periodontal dokuda artmış progesteron ve östrojen hormonları insan gingiva fibroblastlarını etkileyerek daha fazla stokin üretmelerini tetikleyebilir. İnterlökin-6 (IL-6) ve İnterlökin-8 (IL-8) gibi inflamatuvar sitokinleri inflamatuvar doku süreçlerini hem başlatma hem de artırma yeteneğine sahiptir.(7,8) Artmış sitokin üretimi periodontal dokularındaki zarar ile ilişkilendirilme sebebi ağızda bulunan yumuşak dokulardaki enfeksiyonlara aşırı reaksiyonu modüle edebilmesi ve nötrofil aktivitesini anti-inflamatuvar ajan olarak değiştirebilmesidir.(7)

1.1.2 İmmünolojik değişiklikler

Yapılan bir araştırmaya göre gebelik sırasında oluşan hormonal değişiklikler, immün sisteminin ağız boşluğunda bulunan patojenlere karşı savunma yeteneğinin etkilenebileceği yazılmıştır. Ancak, olayı destekleyen kesin bir mekanizmanın bulunmaması, gebeliğin kadınlarda periodontal hastalığın şiddetini arttıracak veya değiştirecek kanıtlanmamıştır. (9,10)

1.2. Periodontal Dokuların Bu Değişikliklere Yanıtı

Gebelikte konsantrasyonu artan östrojen ve progesteron hormonlarına bağlı değişiklikler, BOP'u (diş eti kanaması) etkiler.(10–12) BOP, gingival dokularında artmış vasküler geçirgenlik, bakterilerin ve bakteri ürünlerinin dolaşımı ile erken doğum bağlantılıdır; çünkü bu maddeler sağlıklı dokuya kıyaslı inflamasyonlu dokuda daha kolay diffüze olabilir.(12,13) Bu duruma göre hamilelik öncesi ve

doğum sonrasına kıyasla hamilelik esnasında BOP'un daha kötü olmasına neden olur. (11,14)

2. Hamilelikte Görülen Periodontal Hastalıklar

Hamile kadınlar ve yenidoğanları için ağız sağlığı, önleyici sağlık hizmetlerinin önemli bir parçası olduğuna dair fikir birliği vardır.(15) Hamilelikte diş etlerinde ve dişlerde oluşan çeşitli değişiklikler hakkında bilgilendirme yapılması ve riskli hamileliklerin diş ve diş etlerini sağlıklı bir yapıda tutmak adına iyi bir ağız sağlığı alışkanlığını güçlendirmeye özen gösterilmelidir (6)

2.1. Gebelik Gingivitis

Periodontal hastalığın erken bir evresi olan gingivitis, hastaların %40-70'ine etki eden gebelikte en yaygın ağız hastalığıdır. (16–20) Hamile olmayan kadınlara göre hamile kadınlarda gingivitis 1,81-2,2 kat fazla görülmüştür. (21,22) Ama gingivitisin periodontitise yatkınlığının olmadığını söylemek mümkün. (23)

Gingivitisin ortaya çıkması genellikle 3. Ay ile 8. Ay arasında gerçekleşir. Progesteron ve östrojen hormonları hamilelik sürecinde periodontal süreçleri ileri derecede etki etmektedir. Korpus luteum tarafından gebeliğin ilk trimesterinde hem progesteron hem de östrojen fazla miktarda üretilir. (24)

2.2. Periodontitisin Hamilelikte Seyri

Hamile kadınların yaklaşık %14,2 ila %54,8'inde periodontal hastalık oluşmakta ve sadece %11'inde periodontitis gelişmektedir.(25) Periodontitis, hamilelikte etkili olabilen Gram-negatif bir enfeksiyondur. Dental plakta bulunan Gram-negatif anaerob bakteriler aerob bakterilere kıyasla artma göstermektedir. Ayrıca ilerleyen hastalığa bağlı olan Gram-negatif bakteriler konağı etkileyebilecek aktif maddeler üretme potansiyeline sahiptir.(26)

3. Periodontal Hastalıkların Sistemik ve Obstetrik Etkileri

Birçok araştırma periodontitis düşük doğum ağırlığı (LBW) ve erken doğum (PTB) ile ilişkilendirmiştir, ancak bu ilişkiye dair kanıtlar hala net olmadığı söylenebilir. İlişkiyi açıklamak adına iki adet mekanizma öne sürülmüştür:

Doğrudan yol: dental biyofilimde bulunan bakterilerin kan dolaşımı yoluyla plasentaya ulaşması ve orada iltihap yapması.

Dolaylı yol: iltihaplı periodontal dokulardan salınan proinflamatuvar stokinlerin fetoplasental birimini etkileyerek intrauterin büyüme geriliği ile erken doğuma yol açması.(23,27,28)

3.1. Periodontal Hastalık e Erken Doğum Riski

Periodontitis, kan dolaşımına vararak hem plasentada hasara yol açmaya hem de amniyotik sıvıya geçmesiyle koryoamniyonik enfeksiyona sebep olabilir ve

bu gibi durumlar da da erken doğum riski artar. Ayrıca, lokal enfeksiyonun vücuda yayılmasıyla düşük doğum ağırlıklı erken doğuma yol açabilir.(29)

3.2. Preeklampsi ve Diğer Gebelik Komplikasyonlarıyla İlişkisi

Preeklampsi, çoğunlukla gebeliğin 20. Haftasından sonra oluşan ve gebelik ile ilişkili hipertansif bozukluk ve proteinüri ile karakterize bir olaydır. (30) Ancak periodontitis ile preeklampsi arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Mevcut araştırmaların arasında uyumsuzluk bulunmasından bu ilişkinin daha fazla araştırma yapılarak açığa kavuşturulması gerekmektedir.(31)

Diyabet ve kalp-damar hastalıkları ve bunların sonuçları (miyokard enfarktüsü, inme, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm, düşük doğum ağırlığı ve/veya erken doğum ile kronik böbrek yetmezliği) için periodontitis bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.(32,33)

4. Hamilelikte Periodontal Tedavi Yaklaşımları

Hamilelik, maternal fizyolojide periodontal dokuları doğrudan etkileyen derin endokrinolojik ve immünolojik değişikliklerin yaşandığı bir dönemdir. Bu değişiklikler, özellikle gingival dokuların plak biyofilmindeki bakteriyel uyarılara karşı verdiği inflamatuvar yanıtı abartarak, "hamilelik gingivitisi" olarak bilinen yaygın bir duruma yol açabilir (34). Mevcut periodontal hastalığın şiddetlenmesi veya yeni hastalığın ortaya çıkması hem annenin oral sağlığı hem de potansiyel sistemik etkileri nedeniyle dikkatli bir yönetim gerektirir. Bu bölüm, hamile hastalarda periodontal tedavinin zamanlaması, güvenliği ve farmakolojik yönetimini, güncel klinik kılavuzlar ve kanıta dayalı veriler ışığında ele almaktadır.

4.1. Hamilelikte Periodontal Muayene ve Tedavi Planlaması

Tarihsel olarak, hamilelik sırasında dental tedaviden kaçınma yönünde bir eğilim mevcutken, modern klinik yaklaşım bu paradigmayı temelden değiştirmiştir. Güncel kanıtlar, hamilelik sırasında periodontal tedavinin hem anne hem de fetus için güvenli olduğunu ve aktif enfeksiyonun tedavi edilmemesinin, tedavinin kendisinden daha büyük riskler taşıyabileceğini güçlü bir şekilde desteklemektedir (35,36).

4.1.1. Temel Klinik İlkeler ve Güvenlik

American Dental Association (ADA) ve American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) dahil olmak üzere önde gelen s.ağlık otoriteleri, önleyici, teşhis amaçlı ve restoratif dental tedavilerin hamileliğin herhangi bir döneminde güvenle uygulanabileceği konusunda fikir birliğindedir (34,37). Bu ilke, periodontal tedaviler için de geçerlidir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi, hamilelik sırasında güvenli kabul edilmekte ve gerektiğinde uygulanmalıdır. Hastalara, periodontal tedavinin anne ve bebek için güvenli olduğu konusunda güvence verilmelidir (35).

Periodontitis gibi aktif bir enfeksiyon odağının varlığı, sistemik inflamatuvar bir yük oluşturur. Bu durum göz önüne alındığında, gerekli tedavinin ertelenmesi, potansiyel olarak daha karmaşık dental ve sistemik sorunlara yol açabilir (34,38). Akut enfeksiyon kaynakları, çekimler veya kök kanal tedavileri gibi acil müdahaleler, hamileliğin herhangi bir aşamasında güvenle gerçekleştirilebilir (34,36,38).

4.1.2. Trimesterlere Göre Tedavi Zamanlaması

Klinik planlamada trimesterlere göre zamanlama, fetal riskten ziyade büyük ölçüde maternal konfor ve fizyolojik yönetim ile ilgilidir.

- **Birinci Trimester (1-13. Haftalar):** Bu dönem, fetal organogenezin (organ gelişimi) gerçekleştiği kritik bir periyottur. Geleneksel olarak, acil olmayan tedavilerin bu dönemden sonraya ertelenmesi yönünde *teorik* bir endişe mevcut olmuştur. Ancak, bu uygulamayı destekleyen veya birinci trimesterde yapılan dental tedavilerin teratojeniteye yol açtığını gösteren *hiçbir zorlayıcı kanıt* bulunmamaktadır (39). Gerekli tanısal prosedürler ve acil tedaviler bu dönemde güvenle uygulanabilir (34,38).
- **İkinci Trimester (14-27. Haftalar):** Periodontal tedavi de dahil olmak üzere çoğu elektif (seçmeli) dental müdahale için *ideal zamanlama* olarak kabul edilmektedir (36,39,40). Bu dönemin ideal olmasının nedenleri şunlardır: 1- Fetal organogenez büyük ölçüde tamamlanmıştır; 2- Annedeki erken dönem bulantı ve kusma (sabah bulantısı) semptomları genellikle azalmış veya sona ermiştir (40); ve 3- Uterus, henüz anneye supin pozisyonda belirgin bir rahatsızlık verecek veya hemodinamik değişikliklere yol açacak boyuta ulaşmamıştır (39).
- **Üçüncü Trimester (28. Hafta - Doğum):** Rutin dental tedaviler üçüncü trimesterin başlarında güvenle yapılabilir. Ancak, özellikle trimesterin ikinci yarısından itibaren (41) ve uzun süreli prosedürler için *elektif* tedavilerden kaçınılması, fetal riskten değil, tamamen *maternal konfor* kaygılarından dolayı önerilmektedir (35,42).

Üçüncü Trimesterde Klinik Yönetim: Supin Hipotansif Sendrom

Üçüncü trimesterdeki temel zorluk, supin (sırtüstü düz) pozisyonla ilgilidir. Büyümüş olan uterus, bu pozisyonda inferior vena kava üzerine bası yaparak kalbe venöz dönüşü engelleyebilir. Bu durum "supin hipotansif sendrom" olarak bilinir ve annede baş dönmesi, bulantı ve baygınlık hissine; sonuç olarak da uterusa ve fetüse giden oksijen miktarında azalmaya neden olabilir (39).

Bu komplikasyonu önlemek için dental koltukta basit pozisyonel modifikasyonlar yapılmalıdır:

1. Hastanın sağ kalçasının altına küçük bir yastık yerleştirilerek uterusun sola doğru yer değiştirmesi ("sol uterin yer değiştirme") sağlanmalıdır.
2. Alternatif olarak, hastanın sol tarafına doğru hafifçe eğilmesi istenebilir.
3. Hastanın başının ayaklarından daha alçak bir pozisyonda (Trendelenburg pozisyonu) olmasından kaçınılmalıdır (39).

Periodontal Tedavi Planının İçeriği

Trimesterden bağımsız olarak, periodontal muayene ve tedavi planı şunları içermelidir:

- Kişiselleştirilmiş ağız hijyeni eğitimi, talimatları ve hastanın kendi bakım rutinlerinin değerini anlamasını teşvik etme (35).
- Gerekğinde supragingival plak, diş taşı ve subgingival eklentilerin uzaklaştırılması (diş taşı temizliği, polisaj ve kök yüzeyi düzleştirme) (35,38,41). Cerrahi olmayan bu prosedürlerin hamilelikte güvenli olduğu kanıtlanmıştır (43).
- Özellikle belirgin hamilelik gingivitisi olan hastalar, inflamasyonun kontrolü için hamilelik süresince daha sık profesyonel bakım ve kontrol (recall) ziyaretlerine ihtiyaç duyabilir (35).

Tedavi planlaması sürecinde, hastanın obstetrisyeninden (kadın doğum uzmanı) beklenen doğum tarihi, hamileliğin yüksek riskli olup olmadığı ve kontrolsüz hipertansiyon (38) gibi herhangi bir spesifik kontrendikasyon veya özel durum olup olmadığı hakkında bilgi almak için konsültasyon yapılması önerilir (34,41).

4.2. Güvenli Dental İşlemler, Anestezik ve İlaç Kullanımı

Periodontal tedavinin ayrılmaz bir parçası, invaziv prosedürler sırasında ağrı kontrolü ve enfeksiyon yönetimi için farmakolojik ajanların kullanılmasıdır. Hamilelikte ilaç kullanımı, hem klinisyenler hem de hastalar için önemli bir endişe kaynağıdır. Ancak, kanıta dayalı kılavuzlar, belirli ajanların güvenli kullanım profilini net bir şekilde ortaya koymaktadır.

4.2.1. Tanısal İşlemler: Dental Radyografi

Gerekli tanısal dental radyografiler, hamileliğin herhangi bir döneminde güvenle alınabilir (34,38,41,44). Fetal risk, modern dijital radyografi ve kolimasyon teknikleri ile minimum düzeydedir. Fetal ve maternal tiroidin korunması için mutlaka kurşun önlük ve tiroid koruyucu kullanılması standart uygulamadır (44,38). Tedaviyi geciktirmenin riski, radyasyona maruz kalmanın teorik riskinden çok daha ağır bastığı için tanılamadan kaçınılmamalıdır (39).

4.2.2. Lokal Anestezi

Etkili ağrı kontrolü, başarılı ve atravmatik bir dental tedavi için zorunludur.

- **Epinefrinli Anestezikler:** Epinefrin içeren lokal anestezik solüsyonların (örn. Lidokain, Mepivakain, Bupivakain) hamilelik sırasında kullanılması *güvenlidir* (34,45).
- **Klinik Gerçeklik:** Klinisyenler arasında, epinefrinin vazokonstriktör etkileri nedeniyle hamile hastalarda kullanımından kaçınma yönünde yaygın, ancak yersiz bir endişe mevcuttur. Oysa, yetersiz anesteziye bağlı olarak hastanın yaşayacağı ağrı ve anksiyete, çok daha yüksek düzeylerde *endojen* (vücudun kendi ürettiği) epinefrin salınımına yol açacaktır (34,46). Bu endojen stres yanıtı, bir dental anestezik kartuştaki standart *ekzojen* epinefrin dozundan hem anne hem de fetüs için fizyolojik olarak çok daha büyük bir risk teşkil eder. Bu nedenle, epinefrinli lokal anesteziklerin kullanılması, sadece "güvenli" olmakla kalmayıp, aynı zamanda derin anestezi sağlayarak stresi önlediği için *daha güvenli* bir prosedürün (ağrısız tedavinin) ön koşuludur.

4.2.3. Farmakolojik Yönetim: Antibiyotikler ve Analjezikler

Hamilelikte ilaç güvenliğini değerlendirmek için tarihsel olarak ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) A, B, C, D, X kategorileri kullanılmıştır. Kategori B, hayvan çalışmalarında risk göstermeyen ancak insanlarda yeterli çalışma olmayan veya hayvan çalışmalarında görülen riskin insanlarda doğrulanmadığı ajanları temsil eder ve genellikle güvenli kabul edilir (49). FDA, 2015 yılında reçeteli ilaçlar için bu alfabetik sistemi kaldırıp daha tanımlayıcı bir risk anlatımına (Pregnancy and Lactation Labeling Rule - PLLR) geçmiş olsa da (34), bu kategoriler hala birçok klinisyen için temel bir referans noktasıdır.

• Antibiyotikler:

- **Güvenli Seçenekler (Kategori B):** Periodontal enfeksiyonların tedavisinde, penisilin grubu (Penisilin, Ampisilin, Amoksisilin) (47,34) ve Klindamisin (34,39) Kategori B ajanları olarak güvenle kullanılabilir. Sefalosporinler (34) ve Eritromisin (estolat formu hariç) (39) de güvenli alternatiflerdir.
- **Kaçınılması Gerekenler: Tetrasiklinler** (Kategori D), fetal dişlerde kalıcı renklenmeye (tetrasiklin diskolorasyonu) ve kemik gelişiminde anormalliklere neden oldukları için hamilelik boyunca *kesinlikle kontrendikedir*. **Metronidazol** (Kategori B), karsinojenik potansiyeli hakkındaki teorik endişeler nedeniyle, özellikle *birinci trimesterde* kullanımından kaçınılması önerilen bir ajandır (38).

- **Analjezikler (Ağrı Kesiciler):**

- **İlk Tercih (Kategori B): Asetaminofen (Parasetamol),** hamileliğin tüm trimesterlerinde ağrı ve ateş kontrolü için *tercih edilen ilk basamak analjeziktir* (39,48,49). Klinik çalışmalar, kısa süreli kullanım için önerilen dozlarda (maksimum 4.000 mg/24 saat) güvenli olduğunu göstermiştir (48,50).
- **Güncel Gelişmeler (Asetaminofen):** Asetaminofenin tercih edilen statüsü devam etmekle birlikte (51), FDA ve ACOG gibi otoriteler, hamilelikte asetaminofen kullanımı ile çocuklarda nörogelişimsel bozukluklar (örn. otizm, DEHB) arasında *potansiyel bir ilişki* (association) olabileceğini öne süren, ancak *nedensellik* (causation) kurmayan yeni epidemiyolojik çalışmalara dikkat çekmiştir. Bu durum, ilacın "tamamen risksiz" olmadığını, ancak mevcut alternatifler (NSAID'ler) arasında *hala en güvenli* reçetesiz seçenek olduğunu teyit etmektedir (52). Kullanımı, klinik gereklilikle sınırlandırılmalı ve obstetrisyen ile konsülte edilmelidir.
- **Kaçınılması Gerekenler (NSAID'ler): İbuprofen (Kategori B/D) ve Naproksen (Kategori B)** gibi non-steroid antiinflatuar ilaçlardan (NSAID'ler), özellikle *üçüncü trimesterde kesinlikle kaçınılmalıdır* (38). Bu ilaçlar, fetal dolaşımda kritik bir yapı olan duktus arteriyozusun erken kapanmasına ve pulmoner hipertansiyona yol açabilir (48). İlk ve ikinci trimesterlerde, obstetrisyen konsültasyonu ile sadece çok kısa süreli (24-72 saat) kullanımına istisnai olarak izin verilebilir (39,48). **Aspirin** (Kategori C/D) de benzer riskler taşır ve prenatal bakım sağlayıcısı tarafından (örn. preeklampsi profilaksisi için) spesifik olarak reçete edilmedikçe kullanılmamalıdır (38,48).

Aşağıdaki tablo (Tablo 1), hamilelikte periodontal tedavide kullanılan yaygın farmakolojik ajanların güvenlik profillerini özetlemektedir.

Tablo 1 : Hamilelikte Periodontal Tedavide Sık Kullanılan Farmakolojik Ajanların Güvenlik Profili

İlaç Sınıfı	Etken Madde	FDA Kategorisi (Eski Sistem)	Trimesterlere Göre Güvenlik ve Klinik Notlar	Temel Atıflar
Lokal Anestezik	Lidokain (Epinefrinli veya Epinefrinsiz)	B	Tüm Trimesterler: Güvenle kullanılabilir. Yetersiz anesteziden kaynaklanan endojen stresten kaçınmak için epinefrinli solüsyonlar tercih edilmelidir.	(34,46)
Lokal Anestezik	Mepivakain, Bupivakain	C	Tüm Trimesterler: Güvenle kullanılabilir.	(34)
Antibiyotik	Amoksisilin, Penisilin, Ampisilin	B	Tüm Trimesterler: Güvenli. Enfeksiyon tedavisinde ilk tercihlerdendir.	(34,49)
Antibiyotik	Klindamisin	B	Tüm Trimesterler: Güvenli.	(34,39)
Antibiyotik	Metronidazol	B	1. Trimester: Kaçınılmalıdır. 2. ve 3. Trimester: Gerekliyse kullanılabilir.	(34,38)
Antibiyotik	Tetrasiklin (Doksiklin, Minosiklin)	D	Tüm Trimesterler: KONTRENDİKEDİR . Fetal dişlerde kalıcı renklenmeye ve kemik gelişiminde bozukluklara neden olur.	(38)
Analjezik	Asetaminofen (Parasetamol)	B	Tüm Trimesterler: Tercih edilen ilk basamak analjeziktir. Maksimum doz (4.000	(39,48,49,51)

			mg/gün) aşılmamalıdır. (Bkz. Metin: Gelişen Kanıtlar)	
Analjezik	İbuprofen, Naproksen (NSAID'ler)	B/D	1. ve 2. Trimester: Obstetrisyen onayı ile çok kısa süreli (24-72 saat) kullanım dışında kaçınılmalıdır. 3. Trimester: KONTRENDİKEDİR . Duktus arteriyozusun erken kapanmasına neden olabilir.	(38,39,48)

Not: FDA kategorileri (B, C, D) tarihsel referans için verilmiştir; güncel uygulama PLLR kurallarına ve obstetrisyen ile konsültasyona dayanmalıdır.

5. Önleyici Uygulamalar ve Multidisipliner Yaklaşım

Periodontal hastalıkların hamilelik üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri, reaktif bir tedavi modelinden proaktif ve önleyici bir modele geçişi zorunlu kılmaktadır. Bu yaklaşım, yalnızca diş hekimliği kliniğinde uygulanan tedavileri değil, aynı zamanda gebelik öncesi müdahaleleri ve diş hekimi dışındaki sağlık profesyonellerini de içeren multidisipliner bir yapıyı kapsamaktadır.

5.1. Gebelik Öncesi Periodontal Değerlendirme

Mevcut bilimsel literatür, periodontal hastalık yönetimi için en kritik "fırsat penceresinin" hamileliğin *öncesi* (prekonsepsiyonel) dönem olabileceğine dair güçlü biyolojik kanıtlar sunmaktadır. Bu yaklaşımın rasyoneli, periodontal patojenlerin fetö-plasental ünite üzerindeki etkilerine ve gestasyonel tedavinin (hamilelik sırasındaki tedavinin) zamanlama kısıtlılıklarına dayanmaktadır.

5.1.1. Biyolojik Rasyonel: Translokasyon ve Metastatik Enfeksiyon

Periodontitis ile olumsuz gebelik sonuçları (OGS) arasındaki ilişkinin temelini oluşturan mekanizmalardan biri, periodontal patojenlerin enfekte periodonsiyumdan sistemik dolaşıma katılması ve ardından hematogen yolla (kan dolaşımıyla) fetö-plasental üniteye (fetüs ve plasenta) ulaşmasıdır (27,36). Bu patojenler—özellikle *Porphyromonas gingivalis* ve *Fusobacterium nucleatum*—plasental dokuda tespit edilmiştir (36).

Bu translokasyon, plasentada lokal bir inflamatuvar yanıtı tetikleyerek veya sistemik inflamatuvar mediatörlerin (örn. prostaglandinler, interlökinler) üretimini artırarak "metastatik bir enfeksiyon" başlatabilir (27,39). Bu sistemik

inflamasyonun, erken doğumu veya preeklampsiyi tetikleyebilecek biyolojik kaskadları başlattığı düşünülmektedir.

5.1.2. Gestasyonel Tedavinin Sınırlılıkları ve Prekonsepsiyon Paradoksu

Periodontitisin OGS için bir risk faktörü olduğu (53,54) iyi bir şekilde belgelenmiş olsa da (Bkz. Bölüm 7.1), bu durum bir paradoks yaratmaktadır: Yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmaların (RCT'ler) çoğunluğu, hamileliğin ikinci trimesterinde (örn., 4.-6. aylar) uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin (SRP), erken doğum veya düşük doğum ağırlığı gibi OGS oranlarını anlamlı ölçüde iyileştirmedigini veya azaltmadığını göstermektedir (27,55).

Bu bariz çelişki (hastalık riskli, ancak hamilelikte tedavisi riski azaltmıyor), en makul şekilde biyolojik zamanlama ile açıklanmaktadır: Periodontal patojenlerin plasental kolonizasyonu ve indükledikleri inflamatuvar hasar, muhtemelen hamileliğin erken dönemlerinde başlamaktadır. Bu nedenle, ikinci trimesterde (14-27. haftalar arası) uygulanan periodontal tedavi, feto-plasental ünitadaki patojen-kaynaklı hasarı önlemek için *biyolojik olarak çok geç* kalmış olabilir (27).

5.1.3. Klinik Çıkarım: Prekonsepsiyonel Müdahale

Eğer gestasyonel tedavi patolojik süreci tersine çevirmek için çok geç ise, OGS riskini azaltmaya yönelik birincil strateji, periodontal enfeksiyonu ve inflamasyonu hamilelikten önce ortadan kaldırmak olmalıdır. Bu nedenle, gebelik planlayan kadınlara, hamile kalmadan önce kapsamlı bir periodontal değerlendirme ve gerekliyse tedavi almaları yönünde güçlü bir tavsiyede bulunulmalıdır (36,44). Sağlık profesyonelleri, gebelik planlayan kadınları, sağlıklı periodontal koşullar oluşturmalarının planlanan hamileliğin sonucunu olumlu yönde etkileyebileceği konusunda bilgilendirmelidir (44). Bu proaktif yaklaşım, rutin oral muayenelerin ve enfeksiyonların prekonsepsiyonel dönemde ele alınmasını öneren genel sağlık kılavuzlarıyla da tutarlıdır (36).

5.2. Toplum Sağlığı Açısından Gebe Eğitim Programları

Hamilelik döneminde periodontal sağlığın korunması, yalnızca bireysel klinik müdahalelere değil, aynı zamanda etkili toplum sağlığı stratejilerine de bağlıdır. Hamilelik, kadınların sağlık davranışlarını değiştirmeye daha açık oldukları ve genellikle tıbbi/diş sigortasına (örn. Medicaid) erişimlerinin arttığı "eşsiz bir fırsat" dönemi olarak tanımlanmaktadır (39,56).

Buna rağmen, ABD'deki kadınların sadece %46'sı hamilelik sırasında bir dental profilaksi (temizlik) yaptırmaktadır (56). Benzer şekilde, Avustralya'daki hamile kadınların da nadiren diş tedavisi arayışına girdikleri ve bunun öneminden haberdar olmadıkları bildirilmiştir (57). Bu durum, diş hekimliği ve obstetrik

bakım arasındaki boşluğu dolduracak multidisipliner eğitim programlarının önemini vurgulamaktadır.

5.2.1. Eğitim Programlarının Etkinliği

Hamile kadınlara yönelik ağız sağlığı eğitim programlarının etkinliğini değerlendiren 2024 tarihli yakın tarihli bir sistematik derleme, bu müdahalelerin hem anne hem de bebek sağlığı üzerinde olumlu etkileri olabileceği sonucuna varmıştır. Derleme, bu eğitim programlarının (genellikle sözel rehberlik ve diğer eğitim araçlarını içeren) annelerin ağız hijyeni ve diş eti durumunu iyileştirebildiğini (düşük kanıt kesinliği ile) ve hem annelerde hem de bebeklerde çürükleri önlemede etkili olabileceğini bulmuştur. Özellikle bebeklerdeki çürüklerin önlenmesi konusundaki kanıt kesinliği "yüksek" olarak değerlendirilmiştir (58).

Diğer çalışmalar, Sağlık İnanç Modeli (HPM) temelli eğitimin, hamile kadınların diş fırçalama süresini (örn., 2-3 dakikaya çıkarma) artırmada etkili olduğunu göstermiştir (59).

5.2.2. Multidisipliner Yaklaşım ve Sevk Mekanizmaları

Hamile kadınların çoğu diş hekimine gitmese de, doğum öncesi (antenatal) bakım sağlayıcılarını (ebeler, hemşireler, kadın doğum uzmanları ve aile hekimleri) düzenli olarak ziyaret ederler. Bu durum, bu profesyonelleri ağız sağlığı müdahaleleri için ideal bir konuma getirmektedir.

Doğum öncesi bakım sağlayıcılarının, eğitim, risk değerlendirmesi ve diş hekimine sevk yoluyla hamile kadınların ağız sağlığını teşvik etmede etkili olabileceği gösterilmiştir (60). Klinik kılavuzlar, doğum öncesi bakım ziyaretlerine ağız sağlığı eğitiminin entegre edilmesini (56) ve disiplinler arası sevk hizmetlerinin (örn. obstetrik-diş hekimliği) geliştirilmesini önermektedir (61). American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD) gibi kuruluşlar, tüm hamile kadınların hamilelik sırasında mümkün olan en erken dönemde kapsamlı bir oral sağlık değerlendirmesi almasını tavsiye etmektedir (42,44).

5.2.3. Vaka Çalışması: Ebe Tarafından Başlatılan Ağız Sağlığı-Diş Servisi (MIOH-DS)

Avustralya'da geliştirilen MIOH-DS programı, bu multidisipliner yaklaşımın potansiyelini ve zorluklarını gösteren önemli bir vaka çalışmasıdır. Program, ebeleri maternal oral sağlığı teşvik etme ve hastaları diş hizmetlerine sevk etme konusunda eğitmek için tasarlanmıştır (60,62).

- **Kısa Vadeli Başarı (RCT Sonuçları):** MIOH-DS programını değerlendiren ilk çok merkezli randomize kontrollü çalışma (RCT), müdahalenin (eğitilmiş ebeler tarafından yapılan sevk) hamile kadınların *diş hizmeti alımını* (uptake) ve *ağız sağlığı durumlarını* (bilgi, davranış ve klinik sağlık) kontrol gruplarına kıyasla *anlamlı*

ölçüde iyileştirdiğini bulmuştur (63). Müdahale, hem dental profesyoneller (57) hem de hamile kadınlar (73) tarafından kabul edilebilir ve etkili bulunmuştur. Ancak, bu ilk çalışma, müdahalenin doğum sonuçları (erken doğum veya düşük doğum ağırlığı) üzerinde nedensel bir etkisi olduğunu desteklememiştir (63).

- **Uzun Vadeli Zorluklar (Kohort Takibi):** Bu başarılı RCT'nin ardından yapılan prospektif bir kohort çalışması, programın *uzun vadeli* etkinliğini (doğumdan 3-4 yıl sonra) değerlendirmiştir. Sonuçlar, MIOH-DS programının, uzun vadede annelerin oral sağlık bilgisi, koruyucu dental davranışları veya çocuklarının (3-4 yaş) çürük durumu (dmft) üzerinde *anlamlı bir etkisi olmadığını* göstermiştir (60).

MIOH-DS vaka çalışması, halk sağlığı müdahalelerinde *kısa vadeli etkililik* (efficacy) ile *uzun vadeli sürdürülebilir etki* (long-term effectiveness) arasındaki kritik zorluğu ortaya koymaktadır. Program, kadınları hamilelik sırasında diş hekimine *göndermede* başarılı olmuş (63), ancak bu tek seferlik antenatal müdahalenin etkisi, doğumdan sonraki yıllarda ailelerin sağlık davranışlarını kalıcı olarak değiştirmek veya çocuklarda erken çocukluk çürüklerini (ECC) önlemek için *yeterli olmamıştır* (60).

Bu bulgu, multidisipliner yaklaşımın terk edilmesi gerektiği anlamına gelmemektedir. Aksine, George vd. (2023) tarafından da belirtildiği gibi, gelecekteki müdahalelerin hem *doğum öncesi* (antenatal) hem de *doğum sonrası* (postnatal) dönemleri kapsayacak şekilde "ortak tasarlanması" gerektiğini göstermektedir. Ağız sağlığı mesajının, hamilelikteki tek bir müdahaleden ziyade, çocuğun ilk yıllarındaki rutin sağlık kontrolleri sırasında (örn. pediatrik ve ebeler tarafından) sürekli olarak pekiştirilmesi gerekmektedir.

6. Güncel Araştırmalar ve Gelecek Perspektifleri

Hamilelikte periodontal hastalık ve yönetimi alanı, özellikle tedavinin maternal ve fetal sonuçlar üzerindeki nedensel etkisine odaklanan dinamik bir araştırma konusudur. Literatür, hastalık *ilişkisi* (association) konusunda büyük ölçüde netleşmiş olsa da, *müdahalenin* (intervention) etkinliği konusunda karmaşık ve çelişkili veriler sunmaktadır. Bu bölüm, bu çelişkili kanıtları sentezlemekte ve gelişmekte olan yeni tedavi modalitelerini incelemektedir.

6.1. Periodontal Tedavinin Obstetrik Sonuçlara Etkisine Dair Son Çalışmalar

Bu konu, periodontal literatürdeki en tartışmalı alanlardan birini temsil etmektedir. Akademik bir bakış açısıyla, konuyu iki ayrı başlık altında incelemek zorunludur: 1- Periodontitis ile olumsuz gebelik sonuçları (OGS) arasındaki *ilişki* ve 2- Periodontal *tedavinin* bu sonuçlar üzerindeki *etkisi*.

6.1.1. İlişkinin Gücü (Association)

Bilimsel literatür, hamilelik sırasında periodontitis varlığının, çeşitli olumsuz gebelik sonuçları (OGS) için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu konusunda son derece tutarlıdır (53,54,56,64,65,66).

Çok sayıda sistematik derleme ve meta-analiz, bu ilişkiyi nicel olarak doğrulamıştır:

- **Preeklampsi:** 2022 yılında yayımlanan kapsamlı bir sistematik derleme ve meta-analiz (30 çalışmayı içeren), periodontitisin preeklampsi riskini *anlamlı ölçüde artırdığını* bulmuştur (Genel Odds Oranı 3.18, %95 Güven Aralığı [CI] 2.26–4.48) (64). Bu ilişki, metodolojik olarak daha güçlü kabul edilen kohort çalışmaları alt grup analizinde daha da belirgindi (OR 4.19, %95 CI 2.23–7.87) (64).
- **Erken Doğum (PB) ve Düşük Doğum Ağırlığı (LBW):** Düşük yanlılık riskine (low risk of bias) sahip sistematik derlemelerden elde edilen tutarlı kanıtlar, periodontal hastalığı olan hamile kadınların erken doğum ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskinin arttığını göstermektedir (53,54,67). Bazı çalışmalar bu riski iki kat (68) veya altı kat (69) daha yüksek olarak bildirmiştir. 1996 yılında Offenbacher vd. (1996) tarafından yapılan öncü çalışmadan bu yana, çoğu gözlemsel çalışma bu ilişkiyi desteklemiştir (36,70,93).

Periodontitisin OGS'ler için bir risk faktörü olduğu gerçeği (56), bilimsel toplulukta geniş çapta kabul görmektedir (53).

6.1.2. Müdahalenin Etkisi (Intervention) – Çelişkili Kanıtlar

Madem periodontitis OGS için bir risk faktörüdür, o halde mantıksal sonraki soru, hamilelik sırasında periodontitisin tedavi edilmesinin bu OGS risklerini azaltıp azaltmayacağıdır. İşte bu noktada literatür derin bir metodolojik bölünme yaşamaktadır.

- **Olumlu Etkiyi Destekleyen Kanıtlar:** Bazı sistematik derlemeler ve meta-analizler, periodontal tedavinin (genellikle ikinci trimesterde uygulanan SRP) OGS riskini azalttığı sonucuna varmıştır (71,72). Yakın tarihli (2024) bir "umbrella review" (şemsiye derleme), incelenen sistematik derlemelerin çoğunluğunun, periodontal tedavinin PB ve LBW riskini azalttığını belirttiğini rapor etmiştir (74,91,92) tarafından yapılan erken dönem müdahale çalışmaları da bu olumlu etkiyi destekler nitelikteydi.
- **Anlamlı Etki Bulamayan Kanıtlar (Yüksek Kaliteli RCT'ler):** Buna karşılık, metodolojik olarak daha sağlam kabul edilen çok sayıda yüksek kaliteli, çok merkezli RCT ve bu RCT'leri içeren meta-analizler, ikinci trimesterde uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin,

plaseboya veya tedavi almamaya kıyasla PB veya LBW oranlarında anlamlı bir istatistiksel azalma sağlamadığını bildirmiştir (27,55,75,76). Bu çalışmalar, tedavinin OGS'leri önlemede bir etkisi olmadığını veya etkinin belirsiz olduğunu öne sürmektedir (77).

- **Nihai Karar Mercii:** Cochrane Sistematik Derlemesi: Klinik kanıt hiyerarşisinin zirvesinde yer alan Cochrane derlemeleri, bu konudaki en güvenilir sentezi sunmaktadır. 2017 yılında yayımlanan ve 15 RCT'yi (7161 katılımcı) içeren Cochrane sistematik derlemesi, bu belirsizliği şu şekilde özetlemiştir (78,79):
 - a. **Erken Doğum (<37 hafta):** Periodontal tedavinin (SRP) hamilelik sırasında erken doğum üzerinde bir etkisi olup olmadığı *belirsizdir* (RR 0.87, %95 CI 0.70 - 1.10; *düşük kaliteli kanıt*).
 - b. **Düşük Doğum Ağırlığı (<2500 g):** Tedavinin LBW'yi *azaltabileceğine* dair *düşük kaliteli kanıtlar* vardır (RR 0.67, %95 CI 0.48 - 0.95), ancak bu etki tahminine olan güven *sınırlıdır*.

6.1.3. Çelişkili Kanıtların Sentezi ve Yorumlanması

Literatürdeki bu bariz çelişki (örn., Arbildo-Vega vd. (2024) "çoğu çalışma olumlu" diyor; Iheozor-Ejiofor vd. (2017) "etki belirsiz" diyor) nasıl açıklanabilir? Yanıt, metodolojik heterojenlikte ve Bölüm 6.1'de tartışılan biyolojik zamanlama hipotezinde yatmaktadır.

- **Metodolojik Heterojenite:** Olumlu sonuçlar bildiren derlemeler (74), genellikle daha düşük kaliteli gözlemsel çalışmaları, farklı sosyodemografik popülasyonları (77) veya farklı OGS tanımlarını (27) içeren meta-analizlerden kaynaklanabilir. Anlamlı bir etki bulamayan sonuçlar (76,78) ise en katı RCT tasarımlarına dayanma eğilimindedir. Bu nedenle, mevcut *en yüksek kaliteli kanıt*, OGS'leri önlemede *gestasyonel* tedavinin rolünün *kanıtlanmamış* olduğunu göstermektedir.
- **Biyolojik Zamanlama ("Çok Geç" Hipotezi):** Bu çelişkili bulgular için en makul biyolojik açıklama, Bölüm 6.1'de tartışılan "Prekonsepsiyon Paradoksu"dur (27). Güçlü *ilişki* (association) muhtemelen gerçektir; periodontitis gerçekten de OGS riskini artırmaktadır (53,64). Ancak, müdahalenin (ikinci trimester tedavisi) OGS'leri önlemede başarısız olması, müdahale zamanlamasının "çok geç" (27) olmasıyla açıklanabilir. Feto-plasental üniteadaki patojenik süreç ve inflamatuvar hasar, tedavi başladığında çoktan geri döndürülemez bir noktaya gelmiş olabilir.

6.2. Gebe Hastalarda Yeni Tedavi Yaklaşımları (örneğin lazer, probiyotikler, vb.)

Cerrahi olmayan standart tedavilerin (SRP) OGS'ler üzerindeki sınırlı veya belirsiz etkisi göz önüne alındığında, araştırmalar periodontal inflamasyonu ve mikrobiyal yükü daha etkili bir şekilde kontrol altına alabilecek yeni ve adjuvan (destekleyici) tedavilere yönelmiştir. Ancak bu yaklaşımların çoğu, hamile popülasyonda güvenlik ve etkinlik açısından henüz araştırma aşamasındadır.

6.2.1. Lazer Destekli Tedavi

Lazer teknolojisi (örn. Er:YAG, Nd:YAG, diod lazerler), periodontal tedavide bakterisidal etkileri ve minimal invaziv olmaları nedeniyle araştırılmaktadır (80).

- **Kanıt Durumu (Hamilelik):** Hamile hastalarda periodontal tedavi amacıyla lazer kullanımına ilişkin kanıtlar *son derece sınırlıdır* (81).
- **Mevcut Veriler:** 2022 tarihli kısa bir derleme, literatürde hamile hastalarda lazer kullanımına ilişkin sadece 4 *vaka raporu* bulabilmiştir. Bu vakalar, periodontal hastalığın rutin tedavisi değil, "pyogenic granuloma" (hamilelik tümörü) eksizyonu için lazer kullanımını içermektedir ve bu vakalarda herhangi bir fetal veya gebelikle ilişkili komplikasyon *bildirilmemiştir* (81).
- **Sonuç:** Diş hekimliği dışı bazı tıbbi uygulamalarda (örn. ürolitiazis [böbrek taşı] tedavisi) lazerin hamilelikte güvenli olabileceği belirtilse de (82,83), periodontal hastalığın rutin tedavisi için çeşitli lazer dalga boylarının güvenliğini ve etkinliğini belirlemek için iyi tasarlanmış klinik çalışmalara *ihtiyaç vardır* (81).

6.2.2. Antimikrobiyal Fotodinamik Terapi (PDT)

PDT, bir fotosensitizer (ışığa duyarlılaştırıcı ajan) ve spesifik bir dalga boyundaki düşük yoğunluklu ışığın birleşimini kullanarak reaktif oksijen türleri üreten ve hedeflenen bakterileri yok eden bir tedavidir (65).

- **Kanıt Durumu (Hamilelik):** PDT, genel popülasyonda SRP'ye adjuvan olarak araştırılsa da (84), hamile popülasyonda etkinlik veya güvenlik hakkında *hiçbir veri* bulunmamaktadır.
- **Klinik Sınırlama:** Hamile veya emziren kadınlar, periodontal PDT'yi araştıran klinik çalışmalarda standart bir *dışlama kriteridir* (exclusion criteria) (85,86). Bu nedenle, bu popülasyonda güvenlik profili bilinmediğinden PDT, şu anda bir tedavi seçeneği değildir.

6.2.3. Probiyotikler ve Paraprobityotikler

Oral mikrobiyomu modüle etmeyi amaçlayan probityotikler (canlı faydalı bakteriler) ve paraprobityotikler (inaktif/ölü bakteriler veya bileşenleri), hamile hastalarda aktif olarak araştırılan umut verici yeni bir alanı temsil etmektedir.

- **Genel Etkinlik:** Sistemik derlemeler, (genel popülasyonda) probityotik takviyelerinin klinik periodontal parametreleri (örn. cep derinliği, ataşman kazancı) iyileştirdiğini, periodontopatojen yükünü ve pro-inflamatuar belirteçleri azalttığını göstermektedir. Probiyotikler, klorheksidin gibi standart antimikrobiyallere benzer etkinlik gösterirken daha az yan etkiye sahip olabilir (87).
- **Hamilelere Özgü Güncel RCT (2024):** Çok yakın tarihli bir randomize kontrollü çalışma (RCT), spesifik olarak periodontitisi olan hamile kadınlarda ve lohusalarda *paraprobityotik* bazlı bir diş macunu ve ağız köpüğü kombinasyonunun (Biorepair Peribioma) etkinliğini değerlendirmiştir (88).
- **2024 RCT Bulguları:** 6 aylık takip süresi sonunda, paraprobityotik bazlı diş macunu ve köpük kombinasyonunu kullanan test grubunda, sadece diş macunu kullanan kontrol grubuna kıyasla *Sondalamada Kanama (BoP)* ve *Plak Kontrol Kaydı (PCR)* (plak skoru) parametrelerinde *istatistiksel olarak anlamlı bir azalma* gözlenmiştir (88,89). Ayrıca, kombinasyon tedavisi diş eti çekilmelerinin stabilizasyonunda daha iyi bir eğilim göstermiştir (89).

"Yeni yaklaşımlar" başlığı altında, bu modaliteler arasında net bir ayrım ortaya çıkmaktadır. Lazer (81) ve PDT (86) gibi teknolojiler, hamile popülasyonda *güvenlik verilerinin olmaması* nedeniyle şu anda kullanım için bir çıkmaz sokaktadır. Buna karşılık, probityotik/paraprobityotikler (88), *aktif olarak* bu hasta grubuna odaklanan, invaziv olmayan, hasta tarafından evde uygulanabilen ve *olumlu* klinik veriler (azalan BoP ve plak) üreten bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. Bu, hamile popülasyonu için klinikte uygulanan prosedürlere göre çok daha ölçeklenebilir, kabul edilebilir ve düşük riskli bir adjuvan strateji potansiyeli sunmaktadır.

7. Sonuç ve Öneriler

Hamilelikte periodontal hastalık yönetimi, maternal fizyoloji, fetal güvenlik, kanıta dayalı tedaviler ve multidisipliner halk sağlığı stratejilerinin kesişiminde yer alan karmaşık bir konudur. Önceki bölümlerde tartışılan verilerin sentezi, hem mevcut klinik uygulamalar hem de gelecekteki araştırma öncelikleri için net çıkarımlar sunmaktadır.

7.1. Klinik Uygulamalara Yönelik Çıkarımlar

Periodontal hastalığın hamilelik sırasında yönetilmesine ilişkin mevcut kanıtlar, klinisyenler için aşağıdaki temel uygulamaları desteklemektedir:

- **Temel Mesaj: Tedavi Güvenlidir ve Anne İçindir.** Tüm klinisyenlerin ve doğum öncesi bakım sağlayıcılarının benimsemesi gereken en temel ilke, periodontal muayene, profilaksi, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme dahil olmak üzere cerrahi olmayan periodontal tedavilerin hamileliğin *tüm* trimesterlerinde *güvenli* olduğudur (34,35,37,44,90).
- **Tedavi Rasyonelinin Yeniden Çerçeveselenmesi (De-coupling):** Klinisyenler, periodontal tedavinin birincil gerekçesini "olumsuz doğum sonuçlarını (OGS) önlemek" olarak sunmaktan *kaçınmalıdır*. Bölüm 7.1'de ayrıntılı olarak tartışıldığı gibi, bu iddiayı (gestasyonel tedavinin OGS'leri önlediğini) destekleyen yüksek kaliteli kanıtlar (örn. 2017 Cochrane derlemesi) şu anda *yetersiz veya belirsizdir* (27,78). Tedavinin temel amacı ve hastaya sunulması gereken kanıta dayalı rasyonel; *annenin* aktif enfeksiyonunu ve inflamasyonunu kontrol altına almak (35,38), oral sağlığını iyileştirmek (42) ve gelecekteki daha karmaşık dental sorunları (ağrı, abse, diş kaybı) önlemektir (34). Aktif enfeksiyonun tedavi edilmemesi, annenin sistemik sağlığı üzerinde bir yük oluşturur ve bu durum, OGS üzerindeki etkisi kanıtlanmamış olsa bile, etik olarak ele alınmalıdır.
- **Optimum Zamanlama ve Acil Durum Yönetimi:** Elektif periodontal prosedürler için ideal zamanlama, maternal konforun maksimumda olduğu *ikinci trimester* (14-27. haftalar) olarak kalmaya devam etmektedir (36,39). Ancak, akut enfeksiyon, apse veya ağrı gibi acil durumlar, trimesterden bağımsız olarak *derhal* tedavi edilmelidir (34,38).
- **Kanıta Dayalı Farmakoloji:** Klinisyenler, farmakolojik ajanları güvenle kullanmalıdır: (a) Etkili ağrı kontrolü için *epinefrinli lokal anestezikler* (46'den aktaran 34), (b) Gerekli analjezi için *Asetaminofen* (ilk tercih olarak) (48,51) ve (c) Bakteriyel enfeksiyonlar için *Amoksisilin* veya *Klindamisin* (34). Tetrasiklinler ve üçüncü trimesterde NSAID'ler kontrendikedir (38).
- **Multidisipliner Yaklaşımın Vurgulanması:** Periodontal sağlık, genel doğum öncesi bakımın bir parçasıdır. Diş hekimleri, gebelik planlayan kadınların *prekonsepsiyonel* (gebelik öncesi) değerlendirmesinin önemini vurgulamalı (36,44) ve hastanın obstetrisyen/ebesi ile aktif iletişim kurarak bakımı koordine etmelidir (34,61).

7.2. Gelecekteki Araştırma Alanları

Hamilelikte periodontal hastalık yönetimi alanındaki bilgi boşlukları, gelecekteki araştırmaların yönünü belirlemelidir. Mevcut literatür, aşağıdaki alanlarda acil araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir:

- **En Kritik Araştırma: "Prekonsepsiyon RCT'si":** Literatürdeki en büyük boşluk, Bölüm 6.1 ve 7.1'de tartışılan "Prekonsepsiyon Paradoksu"ndan kaynaklanmaktadır. İkinci trimester müdahalelerinin OGS'ler üzerindeki etkisizliği (78) ve bunun "çok geç" (27) olabileceği hipotezi göz önüne alındığında, en acil araştırma ihtiyacı, periodontal tedavinin *prekonsepsiyonel* (hamilelik öncesi) dönemde uygulanmasının OGS'ler (erken doğum, LBW ve özellikle preeklampsi) üzerindeki etkisini değerlendiren büyük ölçekli, iyi tasarlanmış, çok merkezli bir randomize kontrollü çalışmadır. Bu, nedensellik zincirini test edebilecek ve OGS'leri önleme potansiyeli taşıyan tek müdahale zamanlaması olabilir.
- **Mekanizmaların Aydınlatılması:** Periodontitis ve OGS arasındaki ilişkinin altında yatan spesifik biyolojik mekanizmalar (örn., hangi patojenlerin translokasyonu, hangi spesifik inflamatuvar yolların aktive olduğu) hala tam olarak anlaşılamamıştır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır (27,36). OGS'leri öngörebilecek spesifik inflamatuvar biyobelirteçlerin (örn. CRP, sitokin profilleri) tanımlanması, risk altındaki hastaları erken belirlemede yardımcı olabilir (36).
- **Tanı Kriterlerinin Standartlaştırılması:** Literatürdeki çelişkili sonuçların önemli bir nedeni, hem periodontitis hem de OGS için kullanılan tanı kriterlerindeki metodolojik tutarsızlıklardır (27,77). Gelecekteki çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılabilir olması için tek tip, net tanı kriterlerinin oluşturulmasına ihtiyaç vardır (36).
- **Yeni Tedavi Yöntemlerinin Değerlendirilmesi:** (a) Probiyotik/paraprobiyotiklerin (88) hamilelikteki periodontal sağlık üzerindeki uzun vadeli etkilerini ve potansiyel sistemik faydalarını değerlendiren daha fazla RCT gereklidir. (b) Lazer destekli tedavilerin (81) öncelikle hamile popülasyondaki *güvenliğini* ve ardından etkinliğini belirleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.
- **Uzun Vadeli ve Kapsamlı Sonuçlar:** MIOH-DS çalışmasının (60) gösterdiği gibi, müdahalelerin yalnızca kısa vadeli antenatal etkilerini değil, aynı zamanda *postnatal* (doğum sonrası) ve uzun vadeli etkilerini (örn. erken çocukluk çürükleri) de izleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, araştırmalar sadece erken doğum ve düşük doğum ağırlığına değil, preeklampsi ve gestasyonel diyabet gibi diğer önemli OGS'ler üzerindeki etkilere de odaklanmalıdır (53,64).

8. KAYNAKLAR

- Nuriel-Ohayon, M., Neuman, H., & Koren, O. (2016). Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 7, Issue JUL). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01031>
- Silva de Araujo Figueiredo, C., Gonçalves Carvalho Rosalem, C., Costa Cantanhede, A. L., Abreu Fonseca Thomaz, É. B., & Fontoura Nogueira da Cruz, M. C. (2017). Systemic alterations and their oral manifestations in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(1), 16–22. <https://doi.org/10.1111/jog.13150>
- Gürsoy, M., Pajukanta, R., Sorsa, T., & Könönen, E. (2008). Clinical changes in periodontium during pregnancy and post-partum. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(7), 576–583. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01236.x>
- World Health Organization. (2018). Oral Health.
- Kandan, P. M., Menaga, V., & Kumar, R. R. R. (2011). Oral health in pregnancy (guidelines to gynaecologists, general physicians & oral health care providers). *JPMMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 61(10), 1009–1014.
- Silk, H., Douglass, A. B., Douglass, J. M., & Silk, L. (2008). Oral health during pregnancy. *American Family Physician*, 77(8), 1139–1144.
- Paul, A. M., Victor, D. J., Samuel, P., & Prakash, G. (2012). Role of Interleukin-8 in Periodontal Disease.
- Bhardwaj, A., & Bhardwaj, S. V. (2012). Effect of Androgens, Estrogens and Progesterone on Periodontal Tissues. *Journal of Orofacial Research*, 2, 165–170. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10026-1034>
- Morelli, E., Broadbent, J., Leichter, J., & Thomson, W. (2018). Pregnancy, parity and periodontal disease. *Australian Dental Journal*, 63(3), 270–278. <https://doi.org/10.1111/adj.12623>
- Massoni, R. S. de S., Aranha, A. M. F., Matos, F. Z., Guedes, O. A., Borges, Á. H., Miotto, M., & Porto, A. N. (2019). Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48288-w>
- González-Jaranay, M., Téllez, L., Roa-López, A., Gómez-Moreno, G., & Moreu, G. (2017). Periodontal status during pregnancy and postpartum. *PLoS ONE*, 12(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178234>
- Vidhale, P., Puri, S., & Bhongade, M. L. (2020). A relationship between maternal periodontal disease and preterm low birth weight: A cross-sectional study.

- Clinical Epidemiology and Global Health, 8(4), 1152–1154.
<https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.04.007>
- Foratori-Junior, G. A., Missio, A. L. T., Orenha, E. S., & de Carvalho Sales-Peres, S. H. (2021). Systemic Condition, Periodontal Status, and Quality of Life in Obese Women During Pregnancy and After Delivery. *International Dental Journal*, 71(5), 420–428. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2020.12.012>
- Edize, E., Fidele, N. B., Mwimba, M., Augustin, M. M., Kazadi, E. K., & Bourley, S. I. (2021). Periodontal Diseases in Pregnant Women in Prenatal Consultation. *Open Journal of Stomatology*, 11(09), 349–359. <https://doi.org/10.4236/ojst.2021.119031>
- Petersen, P. E. (2009). Global policy for improvement of oral health in the 21st century – implications to oral health research of World Health Assembly 2007, World Health Organization. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 37(1), 1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2008.00448.x>
- Erchick, D. J., Rai, B., Agrawal, N. K., Khatry, S. K., Katz, J., LeClerq, S. C., Reynolds, M. A., & Mullany, L. C. (2019). Oral hygiene, prevalence of gingivitis, and associated risk factors among pregnant women in Sarlahi District, Nepal. *BMC Oral Health*, 19(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0681-5>
- Nannan, M., Xiaoping, L., & Ying, J. (2022). Periodontal disease in pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Progress in related mechanisms and management strategies. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.963956>
- Srinivas, S. K., & Parry, S. (2012). Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Time to Move On? *Journal of Women's Health*, 21(2), 121–125. <https://doi.org/10.1089/jwh.2011.3023>
- Dommisch, H., Staufienbiel, I., Schulze, K., Stiesch, M., Winkel, A., Fimmers, R., Dommisch, J., Jepsen, S., Miosge, N., Adam, K., & Eberhard, J. (2015). Expression of antimicrobial peptides and interleukin-8 during early stages of inflammation: An experimental gingivitis study. *Journal of Periodontal Research*, 50(6), 836–845. <https://doi.org/10.1111/jre.12271>
- Rashidi Maybodi, F., Haerian-Ardakani, A., Vaziri, F., Khabbazzian, A., & Mohammadi-Asl, S. (2015). CPITN changes during pregnancy and maternal demographic factors' impact on periodontal health. *Iran J Reprod Med*, 13(2).
- Rakchanok, N., Amporn, D., Yoshida, Y., Harun-Or-Rashid, M., & Sakamoto, J. (2010). Dental caries and gingivitis among pregnant and non-pregnant women in Chiang Mai, Thailand. *Nagoya Journal of Medical Science*, 72(1–2), 43–50.

- Rahman, M. M., Hassan, M. R., Islam, M. Z., Ahmad, M. S., Alam, M. M., & Islam, K. M. (2013). Oral Health Status of Pregnant Women attended the Mothers and Children Welfare Center (MCWC) in Bangladesh. *City Dental College Journal*, 10(2), 1–4. <https://doi.org/10.3329/cdcj.v10i2.16312>
- Wu, M., Chen, S.-W., & Jiang, S.-Y. (2015). Relationship between gingival inflammation and pregnancy. *Mediators of Inflammation*, 2015, 623427. <https://doi.org/10.1155/2015/623427>
- Raju, K., & Berens, L. (2021). Periodontology and pregnancy: An overview of biomedical and epidemiological evidence. *Periodontology 2000*, 87(1), 132–142. <https://doi.org/10.1111/prd.12394>
- Le, Q.-A., Akhter, R., Coulton, K. M., Vo, N. T. N., Duong, L. T. Y., Nong, H. V., Yaacoub, A., Condous, G., Eberhard, J., & Nanan, R. (2022). Periodontitis and Preeclampsia in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Maternal and Child Health Journal*, 26(12), 2419–2443. <https://doi.org/10.1007/s10995-022-03556-6>
- Li, X., Kolltveit, K. M., Tronstad, L., & Olsen, I. (2000). Systemic Diseases Caused by Oral Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(4), 547–558. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.547>
- Bobetsis, Y. A., Graziani, F., Gürsoy, M., & Madianos, P. N. (2020). Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontology 2000*, 83(1), 154–174. <https://doi.org/10.1111/prd.12294>
- Xu, B., & Han, Y. W. (2022). Oral bacteria, oral health, and adverse pregnancy outcomes. *Periodontology 2000*, 89(1), 181–189. <https://doi.org/10.1111/prd.12436>
- Bansal, M., Khatri, M., Kumar, A., & Bhatia, G. (2013). Relationship between maternal periodontal status and preterm low birth weight. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*, 6(3–4), 135–140.
- Duley, L. (2009). The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology*, 33(3), 130–137. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.010>
- Konopka, T., & Zakrzewska, A. (2020). Periodontitis and risk for preeclampsia — a systematic review. *Ginekologia Polska*, 91(3), 158–164. <https://doi.org/10.5603/GP.2020.0024>
- Ide, M., & Papapanou, P. N. (2013). Effect of periodontal therapy on prevention of gastric *elicobacter pylori* recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(S14), S181–1173. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12015>
- Konopka, T., & Paradowska-Stolarz, A. (2012). Periodontitis and risk of preterm birth and low birthweight--a meta-analysis. *Ginekologia Polska*, 83(6), 446–453.

- American Dental Association. (2025). Oral health topics: Pregnancy. Erişim tarihi: 20 Eylül 2025, <https://www.ada.org/resources/ada-library/oral-health-topics/pregnancy>
- Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. (2019). Pregnancy. Periodontal Care. <https://www.periodontalcare.sdcep.org.uk/guidance/managing-disease/systemic-conditions/pregnancy/>
- Mi, N., Lin, X., & Jin, Y. (2022). Periodontal disease in pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Progress in related mechanisms and management strategies. *Frontiers in Medicine* (Lausanne), 9, 963956. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.963956>
- Massachusetts Department of Public Health. (2024). Oral health practice guidelines for pregnancy and early childhood. <https://www.mass.gov/doc/oral-health-practice-guidelines-for-pregnancy-early-childhood-2024-pdf/download>
- Northwest Center to Reduce Oral Health Disparities. (2009). Guidelines for oral health care in pregnancy. School of Dentistry, University of Washington. <https://www.oregon.gov/oha/ph/PreventionWellness/oralhealth/FirstTooth/Documents/GuidelinesforTreatmentinPregnancy.pdf>
- New York State Department of Health. (2006). Oral Health Care During Pregnancy and Early Childhood Practice Guidelines. <https://www.health.ny.gov/publications/0824.pdf>
- Lifeworks Dental. (2023). Is root planing safe during pregnancy? <https://lifeworksdental.com/is-root-planing-safe-during-pregnancy/>
- Tessier, J., vd. (2008). Periodontal health and adverse pregnancy outcomes. *Journal of the Canadian Dental Association*, 74(2), 131-135.
- American Academy of Pediatric Dentistry. (2012). Guideline on perinatal oral health care. https://www.aapd.org/assets/1/7/g_perinataloralhealthcare.pdf
- Canadian Family Physician. (2009). Periodontal therapy in pregnant women. *Canadian Family Physician*, 55(7), 711. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2711019/>
- Wilson, A., Hoang, H., Bridgman, H., Crocombe, L., & Bettiol, S. (2022). Clinical practice guidelines and consensus statements for antenatal oral healthcare: An assessment of their methodological quality and content of recommendations. *PLoS One*, 17(2), e0263444. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263444>
- American Dental Association. (2015). Oral health topics: Pregnancy. <https://www.ada.org/resources/ada-library/oral-health-topics/pregnancy>
- Oral Healthcare During Pregnancy Expert Workgroup. (2012). Oral health care during pregnancy: A national consensus statement. National Maternal and Child Oral Health Resource Center.

- Özdemir, Ç. (t.y.). Hamilelikte antibiyotik kullanımı. Medical Park Sağlık Rehberi. Erişim tarihi: 20 Eylül 2025, <https://www.medicalpark.com.tr/saglik-rehberi/hamilelikte-antibiyotik-kullanimi>
- National Maternal and Child Oral Health Resource Center. (2019). Opioid use and oral health in pregnant women. <https://www.mchoralhealth.org/PDFs/opioids-pregnant-women.pdf>
- Carroll, D. G. (2013). Drugs in Pregnancy. University of Alabama, College of Community Health Sciences. https://jfmo.cchs.ua.edu/files/2013/09/Drugs_Pregnancy.pdf
- Drugs.com. (2022). Is it safe to take Tylenol while pregnant? <https://www.drugs.com/medical-answers/tylenol-pregnant-3002126/>
- Spong, C. (2025, Eylül 26). Addressing your questions about pregnancy and acetaminophen. UT Southwestern Medical Center.
- U.S. Food & Drug Administration. (2025, Mayıs 1). FDA review of acetaminophen use in pregnancy. <https://www.fda.gov/media/188843/download?attachment>
- Daalderop, L. A., Wieland, B. V., Tomsin, K., Reyes, L., Kramer, B. W., Vanterpool, S. F., & Been, J. V. (2018). Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. JDR Clinical and Translational Research, 3(1), 10–27. <https://doi.org/10.1177/2380084417731097>
- Lo V, M. M., vd. (2021). Association between indicators of oral health and preterm delivery in a sample of Mexican pregnant women. The Journal of Maternal-Fetal &
- Pirie, M., vd. (2021). Non-surgical periodontal treatment for pregnant women with periodontitis and risk of preterm birth. Journal of Clinical Periodontology, 48(3), 390-399. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13417>
- American Public Health Association. (2021). Improving access to dental care for pregnant women. <https://www.apha.org/policy-and-advocacy/public-health-policy-briefs/policy-database/2021/01/12/improving-access-to-dental-care-for-pregnant-women>
- George, A., Johnson, M., Blinkhorn, A., Ajwani, S., Dahlen, H. G., & Bhole, S. (2019a). Process evaluation of the midwifery initiated oral health-dental service program: Perceptions of dental professionals. Health Promotion Journal of Australia, 30(3), 333-343. <https://doi.org/10.1002/hpja.224>
- Von Helde, N. M., Martins, M. L., Motta, M. da C., Souza, T. F. de, Magno, M. B., Maia, L. C., & Fonseca-Gonçalves, A. (2024). Are educational tools in oral health programs for pregnant women effective in improving the oral status of mothers and babies? A systematic review. Evidence-Based Dentistry, 25(4), 216. <https://doi.org/10.1038/s41432-024-01043-1>

- Nanus, D. E., vd. (2023). Effectiveness of HPM-based education on oral health behaviors in pregnant women. *BMC Oral Health*, 23, 539. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03222-3>
- George, A., Kong, A., Sousa, M. S., Villarosa, A., Ajwani, S., Dahlen, H. G., Bhole, S., Yaacoub, A., Srinivas, R., & Johnson, M. (2023). Long-term effectiveness of the midwifery initiated oral health-dental service program on maternal oral health knowledge, preventative dental behaviours and the oral health status of children in Australia. *Acta Odontologica Scandinavica*, 81(2), 164–175. <https://doi.org/10.1080/00016357.2022.2108896>
- Association of State and Territorial Dental Directors. (2018). ASTDD best practice approach: Perinatal oral health. <https://www.astdd.org/bestpractices/perinatal-oral-health-bpar-final.pdf>
- George, A., Dahlen, H. G., Blinkhorn, A., Ajwani, S., Bhole, S., Ellis, S., Yeo, A. E., & Johnson, M. (2015). The midwifery initiated oral health-dental service protocol: an intervention to improve oral health outcomes for pregnant women. *BMC Oral Health*, 15, 2. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-15-2>
- George, A., Dahlen, H. G., Ajwani, S., Johnson, M., Bhole, S., Blinkhorn, A., Ellis, S., & Yeo, A. E. (2018). Evaluation of a midwifery initiated oral health-dental service program to improve oral health and birth outcomes for pregnant women: A multi-centre randomised controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*, 82, 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.03.006>
- Le, Q.-A., Akhter, R., Coulton, K. M., Vo, N. T. N., Duong, L. T. Y., Nong, H. V., Yaacoub, A., Condous, G., Eberhard, J., & Nanan, R. (2022). Periodontitis and Preeclampsia in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Maternal and Child Health Journal*, 26(12), 2419–2443. <https://doi.org/10.1007/s10995-022-03556-6>
- Clinical Research. (2024). Photodynamic therapy in the treatment of periodontal disease. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425784>
- Meyer, K., Khorshidi-Böhm, M., Geurtsen, W., & Günay, H. (2013). An early oral health care program starting during pregnancy--a long-term study--phase V. *Clinical Oral Investigations*, 18(6), 1645-1652. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1059-3>
- Xiong, X., Buekens, P., Fraser, W. D., Beck, J., & Offenbacher, S. (2006). Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(2), 135-143. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00827.x>
- Corbella, S., Taschieri, S., Del Fabbro, M., Francetti, L., Weinstein, R., & Ferrazzi, E. (2016). Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic

- review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence International*, 47(3), 193-204. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a34980>
- Figueiredo, M. G., vd. (2017). Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: a case-control study. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), 63(10), 860-866. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.10.860>
- Offenbacher, S., vd. (2001). Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstetrics & Gynecology*, 98(5 Pt 1), 773-780. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01555-5](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01555-5)
- Alnasser, Y. M., Al-Akhali, M. S., & Al-Qudaimi, M. A. (2023). The effect of periodontal treatment on adverse pregnancy outcomes in pregnant women with periodontitis: A systematic review. *Cureus*, 15(1), e33230. <https://doi.org/10.7759/cureus.33230>
- Frontiers in Public Health. (2024). Effect of periodontal treatment intervention strategies on adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2024.1373691/full>
- George, A., Johnson, M., Blinkhorn, A., Dahlen, H. G., Ajwani, S., Bhole, S., & Ellis, S. (2019b). Pregnant women's perceptions of a midwifery initiated oral health dental service program in Australia. *Australian Dental Journal*, 64(1), 55-65. <https://doi.org/10.1111/adj.12660>
- Arbildo-Vega, H. I., Padilla-Cáceres, T., Caballero-Apaza, L., Cruzado-Oliva, F. H., Mamani-Cori, V., Cervantes-Alagón, S., Vásquez-Rodrigo, H., Coronel-Zubiate, F. T., Aguirre-Ipenza, R., Meza-Málaga, J. M., Luján-Valencia, S. A., Castillo-Cornock, T. B., & Serquen-Olano, K. (2024). Effect of Treating Periodontal Disease in Pregnant Women to Reduce the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight: An Umbrella Review. *Medicina (Kaunas)*, 60(6), 943. <https://doi.org/10.3390/medicina60060943>
- Le, Q. A., vd. (2024). Periodontitis and preeclampsia: insights from randomized controlled trials and meta-analyses (2000-2023). *Journal of Clinical Medicine*, 13(9), 2533. <https://doi.org/10.3390/jcm13092533>
- Vergnes, J. N., & Sixou, M. (2010). Effect of periodontal therapy on preterm birth and low birth weight: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(9), 819-826. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01614.x>
- Gürsoy, M., Gürsoy, U. K., Sorsa, T., & Pajukanta, R. (2023). Periodontal disease, its treatment, and adverse pregnancy outcomes: A narrative review. *Journal of Periodontology*, 94(Suppl 1), S86-S101. <https://doi.org/10.1002/JPER.23-0097>
- Iheozor-Ejiofor, Z., Middleton, P., Esposito, M., & Glenny, A.-M. (2017). Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant

- women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), Art. No.: CD005297. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005297.pub3>
- Cochrane Library. (2017). Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005297.pub3/full>
- Laser therapy. (2024). Laser therapy in periodontal treatment: A review of efficacy, safety, and patient experiences. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11943112/>
- Ebeid, H. E. E., & Avendaño, I. P. (2022). Laser-Assisted Dental Procedures: Is It a Safe Tool to Be Considered in Pregnant Patients? A Brief Review. *Asian Journal of Dental Sciences*, 5(1), 317–324. <https://journalajds.com/index.php/AJDS/article/view/113>
- Jafari, A., Oryan, S., Poosti, S., & Gholami, L. (2021). Safety of laser therapy during pregnancy: A systematic review. *Lasers in Medical Science*, 36(9), 1777–1786. <https://doi.org/10.1007/s10103-021-03332-6>
- Lasers in Medical Science. (2021). Laser therapy in pregnancy: A review of urology, surgery, obstetrics, dermatology, and musculoskeletal disorders. <https://journals.sbm.ac.ir/jlms/article/view/34352>
- Koshi, E., vd. (2020). Clinical effectiveness of indocyanine green mediated antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct to scaling root planing in treatment of chronic periodontitis- A randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 29, 101584. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.101584>
- ClinicalTrials.gov. (2022). Photodynamic therapy in the treatment of periodontal disease (PDT). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425784>
- Tani-Ishii, N., vd. (2022). Clinical Efficacy and Safety of Antimicrobial Photodynamic Therapy in Residual Periodontal Pockets during the Maintenance Phase. *Pharmaceuticals (Basel)*, 15(8), 924. <https://doi.org/10.3390/ph15080924>
- Karemore, K. B., & Hugar, S. S. (2022). Probiotics in the prevention and treatment of periodontal diseases: A systematic review. *Cureus*, 14(3), e23460. <https://doi.org/10.7759/cureus.23460>
- Butera, A., Pascadopoli, M., Nardi, M. G., Ogliari, C., Chiesa, A., Preda, C., Perego, G., & Scribante, A. (2024). Clinical Use of Paraprobiotics for Pregnant Women with Periodontitis: Randomized Clinical Trial. *Dentistry Journal (Basel)*, 12(4), 116. <https://doi.org/10.3390/dj12040116>
- Butera, A., Pascadopoli, M., Nardi, M. G., Ogliari, C., Chiesa, A., Preda, C., Perego, G., & Scribante, A. (2024). Clinical Use of Paraprobiotics for Pregnant

- Women with Periodontitis: Randomized Clinical Trial. *Dentistry Journal*, 12(4), 116. <https://doi.org/10.3390/dj12040116/>
- Canadian Dental Association. (2022). Pregnancy and oral health. Erişim tarihi: 20 Eylül 2025, https://www.cda-adc.ca/en/oral_health/talk/pregnancy/
- Lopez, N. J., Smith, P. C., & Gutierrez, J. (2002). Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *Journal of Periodontology*, 73(8), 911-924. <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.8.911>
- Jeffcoat, M. K., Hauth, J. C., Geurs, N. C., Reddy, M. S., Cliver, S. P., Hodgkins, P. M., & Goldenberg, R. L. (2003). Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *Journal of Periodontology*, 74(8), 1214-1218. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.8.1214>
- Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., McKaig, R., & Beck, J. (1996). Periodontal infection as a risk factor for preterm low birth weight. *Journal of Periodontology*, 67(10 Suppl), 1103-1113. <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.10s.1103>

BÖLÜM 29

Magnezyumun Farmakolojik Etkileri ve Takviyelerinin Kullanımı

Osman Kukula¹

¹ Doç. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun, ORCID: 0000-0001-5503-2462

1. Giriş

Magnezyum; protein sentezi, kemik gelişimi, kan basıncı kontrolü, sinir iletimi ve kalp ritmi gibi birçok hayati süreçte görev alan doğal bir mineraltir, ancak aşırı alımı veya yetersiz atılımı ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir(1). Magnezyum, 300'den fazla enzimatik reaksiyon için kofaktör olarak görev almak, trombosit fonksiyonu ve tromboz, vasküler tonusu korumak, kas kasılması ve gevşemesi, insülin düzenlemesi, nörotransmisyon, kardiyak iletim ve kemik oluşumu gibi birçok hayati süreç için gereklidir(2). Vücut magnezyumunun büyük kısmı kemik ve kaslarda depolanırken serum düzeyleri toplam magnezyum durumunu tam olarak yansıtmaz; yetişkinlerde günlük önerilen magnezyum alımı erkeklerde yaklaşık 400 mg, kadınlarda 310 mg olup gebelikte 350 mg'a yükselir ve son yıllarda artan takviyeler uyku, kas krampları ve anksiyeteye iyi geldiği iddialarına rağmen güçlü bilimsel delillerle desteklenmemektedir(3). Bununla birlikte, magnezyum takviyesi hipomagnezemi hastalarında terapötik yarar sağlar ve sağlıklı bireylerde genellikle güvenli olsa da aşırı dozlarda ishal, mide bulantısı ve karın krampları gibi geçici yan etkilere yol açabilir(3).

Hipomagnezemi, açlık, anoreksiya nervoza, alkol kullanım bozukluğu, son evre kanser ve total parenteral beslenme alan kritik hastalar gibi durumlarda yetersiz alım veya artmış kayıp sonucu ortaya çıkabilir(2). Hipomagnezemi, loop ve tiazid diüretikleri, proton pompası inhibitörleri, aminoglikozitler, amfoterisin B, pentamidin, digitalis, sisplatin ve siklosporin gibi kemoterapötik ilaçlar, EGF reseptörüne bağlanan antikörler (setuksimab, matuzumab, panitumumab) ile laksatiflerin kötüye kullanımı sonucu gelişebilir(2). Hipomagnezemi riski, sağlık hizmeti ortamına ve bireysel özelliklere bağlı olarak değişir; genel popülasyonda %2,5–15, hastanede yatan hastalarda %12–20 ve yoğun bakım hastalarında ise %65 civarında bildirilmektedir(2). Magnezyumun fizyolojik süreçlerdeki hayati rolüne rağmen, serum düzeyinin 1,46 mg/dL'nin altına düşmesiyle ortaya çıkan hipomagnezemi, normal aralığın (1,46–2,68 mg/dL) korunmasının önemini vurgulayan ve dikkatli değerlendirme ile tedavi gerektiren ciddi bir durumdur(2). Magnezyum, enerji metabolizması, kas kasılması ve nörotransmisyonda kritik rol oynar; bağırsak emilimi ve böbrek atılımı ile serum düzeyleri sıkı biçimde düzenlenir(3). Hipomagnezemi genellikle emilim veya geri emilim bozukluklarından kaynaklanır ve klasik olarak magnezyum takviyeleriyle tedavi edilirken, yeni yaklaşımlar arasında prebiyotik diyet lifleri ve sodyum-glikoz kotranspörtör 2 (SGLT2) inhibitörleri yer almaktadır(3).

Hipermagnezemi genellikle akut veya kronik böbrek hastalığı olan kişilerde görülür ve proton pompası inhibitörleri, yetersiz beslenme, alkolizm, hipotiroidizm veya kortiko-adrenal yetmezlik gibi durumlar riski artırabilir(4).

Hiperparatiroidizm, hiperkalsemi ve/veya hipokalsüri ile ilişkili kalsiyum metabolizması değişiklikleri, nadir görülen ailevi hipokalsürik hiperkalsemi ve lityum bazlı psikotrop ilaç kullanımı da hipermagnezemiye yol açabilir(4). Hipermagnezemi, nadir görülen bir elektrolit bozukluğu olup, böbrek yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %10–15’inde görülür; böbrek fonksiyonu magnezyum metabolizmasında kritik rol oynar çünkü filtrelenen magnezyumun çoğu Henle kulpunun çıkan kolunda pasif olarak yeniden emilir ve bu mekanizma, süzüntü hacmi ve ozmolaritenin azalmasına rağmen magnezyum dengesini genellikle kreatinin klirensi 20 ml/dk’nın altına düşene kadar korur(4). Bununla birlikte, mega doz magnezyum alımı, aşırı müshil kullanımı ve subklinik böbrek yetmezliği olan durumlar, sindirim yoluyla verilen yüksek magnezyum miktarının atılım mekanizmalarını aşırı yükleyerek hipermagnezemiye yol açabilir; epidemiyolojik veriler de seçilmiş sağlıklı popülasyonlarda yüksek serum magnezyum seviyelerinin belirli bir yaygınlığa sahip olduğunu göstermektedir(4).

Hayvan ve in vitro çalışmalar, magnezyum eksikliğinin proinflamatuvar sitokin üretimini artırabileceğini ve inflamasyonu hücre içi kalsiyum yoluyla etkileyebileceğini göstermektedir(5). Ayrıca, kadınlarda magnezyum takviyesinin CRP (C reaktif protein) düşürücü etkisinin erkeklere göre daha belirgin olması, kardiyovasküler riskin azaltılmasında potansiyel faydalarını desteklemektedir(5).

2. Magnezyum preparatları

Magnezyum takviyeleri, eksiklik durumunda vücudun ihtiyacını karşılamak için kullanılır. Doktor önerisiyle ve uygun dozda kullanılması en güvenlisidir.

Magnezyum aspartat

Magnezyum aspartat, yüksek suda çözünürlük ve oral biyoyararlanıma sahip bir magnezyum tuzu olarak mineral takviyesi amacıyla yaygın şekilde kullanılır(6).

Emzirme döneminde magnezyum aspartat kullanımının anne sütü veya bebek üzerindeki etkisine dair veri sınırlıdır; ancak mevcut bulgular, magnezyumun süte geçişinin minimal ve bebeğe etkisinin önemsiz olduğunu göstermektedir(7). Bazı çalışmalar, magnezyum takviyesinin doğum sonrası laktasyonun başlamasını geciktirebileceğini, ancak genel olarak emzirme döneminde güvenle kullanılabileceğini bildirmiştir(7).

Magnezyum oksit

Magnezyum oksit, asit hazımsızlığı ve mide rahatsızlığının semptomatik rahatlaması için hem müshil hem de antiasit olarak kullanılan bir bileşiktir(8).

Ayrıca kardiyovasküler ve nöromusküler sağlık için takviye olarak reçetesiz kullanılabilir(8). Magnezyum oksit, sodyum pikosülfat ve susuz sitrik asit ile birlikte, yetişkinler ve 9 yaş üstü çocuklarda kolonoskopi öncesi bağırsak temizliği amacıyla da endikedir(8). Magnezyum oksit, sitrat ve sülfata göre gastrointestinal açıdan daha iyi tolere edilir(9).

Emzirme döneminde magnezyum oksit ve benzeri magnezyum tuzlarının kullanımının genellikle güvenli olduğu, anne sütündeki magnezyum düzeyini yalnızca hafif artırdığı ve bebekte olumsuz etkilere yol açmadığı bildirilmiştir(10). Ancak, gebelikte veya doğum sırasında yüksek doz intravenöz magnezyum uygulamalarının laktasyonun başlamasını geçici olarak geciktirebileceği bildirilmiştir(10). Genel olarak, emzirme döneminde magnezyum takviyesi özel bir önlem gerektirmez(10).

Magnezyum sitrat

Magnezyum sitrat, düşük hacimli ve ozmotik bir müshil olup bağırsakta su çekerek bağırsak hareketlerini artırır(11). Etkisi genellikle 30 dakika ile 2 saat arasında başlar ve maksimum 4 saate ulaşır(11). Vücutta hem idrar hem de dışkı yoluyla atılır ve kolonoskopi öncesi bağırsak temizliği veya magnezyum takviyesi amacıyla kullanılabilir(11).

Emzirme döneminde magnezyum sitratın kullanımıyla ilgili doğrudan veri bulunmamakla birlikte, diğer magnezyum tuzlarına ait çalışmalar bu dönemde kullanımının genellikle güvenli olduğunu göstermektedir(12). Magnezyumun süte geçişi minimaldir ve bebekte olumsuz etki bildirilmemiştir(12). Yüksek doz intravenöz magnezyum uygulamaları laktasyonun başlamasını kısa süreli olarak geciktirebilse de, emzirme döneminde magnezyum sitrat kullanımı genellikle özel bir önlem gerektirmez(12).

Magnezyum hidroksit

Magnezyum hidroksit, kabızlığı gidermek için müshil ve hazımsızlık, mide ekşimesi gibi şikayetleri azaltmak için antiasit olarak kullanılır(13). Bağırsaklardaki suyu artırarak bağırsak hareketlerini tetikler ve mide asidini nötralize eder(13). Mideye ulaştığında hidroklorik asitle reaksiyona girerek magnezyum klorür ve su oluşturur, böylece mide asidini nötralize eder ve pH'ı yükselterek pepsini inaktive eder(14). Müshil etkisi ise bağırsakta ozmotik etki oluşturarak su çeker, kolonun gerilmesini sağlar ve peristaltik hareketleri artırır(14). Alınan doza bağlı olarak, magnezyum hidroksit antiasit veya müshil görevi görür(14).

Emzirme döneminde magnezyum hidroksit kullanımının genellikle güvenli olduğu bildirilmiştir; anne sütündeki magnezyum düzeyini yalnızca hafif artırır

ve bebeklerde olumsuz etki görülmemiştir(15). Magnezyumun bebek tarafından emilimi zayıf olduğundan, anne takviyesinin bebeğin serum magnezyumuna anlamlı etkisi beklenmez(15). Yüksek doz intravenöz magnezyum sülfat uygulamaları laktasyonun başlamasını kısa süreli geciktirebilse de, emzirme döneminde magnezyum hidroksit genellikle özel bir önlem gerektirmeden kullanılabilir(15).

Magnezyum toksisitesi her iki cinsiyette de ortaya çıkabilir, çünkü genellikle altta yatan hastalıklar ya da aşırı dış kaynaklı magnezyum alımı sonucu dolaylı olarak gelişir(1). Magnezyum böbrekler yoluyla atıldığı için kronik böbrek hastaları, kreatinin klirensi 30 ml/dk'nin altına düşenler ve diyaliz seanslarını aksatan hastalar risk altındadır(1). Ayrıca hücrel magnezyum düzeyi plazmadan yüksek olduğundan hemoliz oranı artmış kanser hastaları ve preeklampsi tedavisinde yüksek doz magnezyum alan kadınlarda toksisite gelişebilir; bu nedenle aşırı emilim veya yetersiz atılım mekanizmalarının belirlenmesi, riskli hastaları saptamak ve gelecekteki toksisiteleri önlemek açısından hayati önem taşır(1).

Hayvan ve insan çalışmaları, magnezyumun duygusal durumlar üzerinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir; hipomagnezemi, depresyon ve anksiyete benzeri davranışlarla ilişkilendirilmiş, magnezyum takviyesi ise bu durumları azaltmada etkili olmuştur(16). Magnezyum, limbik-hipotalamus-hipofiz-adrenokortikal eksen, N-metil-D-aspartat (NMDA) ve gamma-aminobütirik asit (GABA) sistemleri gibi psikonöroendokrin ve nörotransmisyon yollarını düzenleyerek stres ve kaygı cevaplarını modüle eder; bu mekanizmalar, magnezyumun depresyon ve anksiyete semptomlarını hafifletmedeki potansiyel etkinliğini desteklemektedir(16).

Magnezyum, enerji metabolizması ve normal kas fonksiyonunun korunmasında kritik rol oynayan temel bir mineraldir; hayvan ve insan çalışmaları, magnezyum durumu veya takviyesinin egzersiz performansı üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir(17). Magnezyum, kaslarda laktat birikimini azaltabilir, glikoz bulunabilirliğini artırabilir ve kas gücü, yürüyüş hızı, sandalyeden kalkma süresi gibi fonksiyonel performans göstergelerinde iyileşmelere katkıda bulunabilir(17).

Magnezyum taurat

Bir araştırmada, magnezyum taurat kan basıncını düşürerek miyokardiyal antioksidan düzeylerini artırmış ve oksidatif stresi azaltmıştır(18). Bunun sonucu olarak, kalp dokusunda iyileşme gözlenmiş ve magnezyum tauratın güçlü antioksidan özellikleriyle belirgin antihipertansif ve kardiyoprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir(18).

Magnezyum pidolat

Magnezyum pidolat, yüksek biyoyararlanımı ve hücre içine iyi penetrasyonu ile diğer magnezyum tuzlarına göre avantajlı bir formdur(19). Baş ağrısı ve migren tedavisinde etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş, bu nedenle bazı kılavuzlarda önerilmiştir(19). Organik bir magnezyum tuzu olarak, inorganik tuzlara kıyasla daha yüksek emilim göstermektedir(19). Ayrıca, kan-beyin bariyerini koruyucu etkiler gösterebileceği ve magnezyum eksikliğine bağlı nörolojik bozukluklarda yararlı olabileceği düşünülmektedir(19).

Magnezyum malat

Magnezyum malat, yüksek biyoyararlanıma sahip bir magnezyum tuzu olup enerji üretiminde rol oynayan malik asit içerir(20). Yorgunluk, kas fonksiyon bozuklukları ve fibromiyalji gibi durumlarda semptomları hafifletmede etkili olabilir(20).

Magnezyum sülfat

Magnezyum sülfat; kabızlık, hipomagnezemi, eklampsi/preeklampsi nöbetlerinin önlenmesi, kardiyak aritmiler ve bazı pediatrik durumlar gibi çeşitli klinik endikasyonlarda hastane ortamında kullanılır(21). Serumdaki magnezyum düzeyi, böbrekler aracılığıyla geri emilim ve atılım ile düzenlenir ve paratiroid hormonu bu süreci etkiler(21).

Magnezyum klorür

Magnezyum klorür, elektrolit yenileme ve magnezyum eksikliği durumlarında kullanılan, suda iyi çözünen bir iyonik bileşik ve magnezyum kaynağıdır(22). Tıbbi ve topikal uygulamalarda, ayrıca hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz sıvıları için farmasötik gereklilik olarak kullanılır(22).

3. Sonuç

Sonuç olarak, magnezyum vücutta enerji metabolizmasından kas fonksiyonuna, sinir iletiminden kardiyak ritim düzenlemesine kadar birçok hayati süreçte kritik rol oynayan temel bir mineraldir. Hipomagnezemi ve hipermagnezemi gibi dengesizlikler çeşitli klinik durumlarda ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Magnezyumun farklı tuzları (magnezyum aspartat, oksit, sitrat, hidroksit, taurat, pidolat, malat, sülfat ve klorür) biyoyararlanım, emilim ve kullanım alanları bakımından çeşitlilik gösterir ve spesifik klinik ihtiyaçlara göre tercih edilebilir. Literatür, magnezyum takviyesinin özellikle eksiklik durumlarında terapötik fayda sağladığını, güvenli kullanıldığında ise yan etkilerinin genellikle hafif ve geçici olduğunu göstermektedir. Gelecekte yapılacak araştırmalar, magnezyumun kardiyovasküler, nörolojik ve psikolojik sağlık üzerindeki potansiyel faydalarını daha iyi anlamamıza ve optimal doz ile form seçimine rehberlik edecektir.

Kaynakça

1. Ajib FA, Childress JM. Magnesium Toxicity. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 24 Ekim 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554593/>
2. Gragossian A, Bashir K, Bhutta BS, Friede R. Hypomagnesemia. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 24 Ekim 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500003/>
3. Kröse JL, de Baaij JHF. Magnesium biology. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 27 Kasım 2024;39(12):1965-75.
4. Cascella M, Vaqar S. Hypermagnesemia. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 24 Ekim 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549811/>
5. Veronese N, Pizzol D, Smith L, Dominguez LJ, Barbagallo M. Effect of Magnesium Supplementation on Inflammatory Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 05 Şubat 2022;14(3):679.
6. Magnesium aspartate [Internet]. [a.yer 25 Ekim 2025]. Erişim adresi: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13359>
7. Magnesium Aspartate. İçinde: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 [a.yer 24 Ekim 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500895/>
8. Magnesium oxide [Internet]. [a.yer 25 Ekim 2025]. Erişim adresi: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01377>
9. Schutten JC, Joris PJ, Groendijk I, Eelderink C, Groothof D, van der Veen Y, vd. Effects of Magnesium Citrate, Magnesium Oxide, and Magnesium Sulfate Supplementation on Arterial Stiffness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Intervention Trial. J Am Heart Assoc. 15 Mart 2022;11(6):e021783.
10. Magnesium Oxide. İçinde: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 [a.yer 24 Ekim 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500570/>
11. Magnesium citrate [Internet]. [a.yer 25 Ekim 2025]. Erişim adresi: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11110>
12. Magnesium Citrate. İçinde: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 [a.yer 24 Ekim 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500569/>

13. Drugs.com [Internet]. [a.yer 25 Ekim 2025]. Magnesium hydroxide Uses, Side Effects & Warnings. Erişim adresi: <https://www.drugs.com/mtm/magnesium-hydroxide.html>
14. Magnesium hydroxide [Internet]. [a.yer 25 Ekim 2025]. Erişim adresi: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09104>
15. Magnesium Hydroxide. İçinde: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 [a.yer 24 Ekim 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501338/>
16. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 26 Nisan 2017;9(5):429.
17. Zhang Y, Xun P, Wang R, Mao L, He K. Can Magnesium Enhance Exercise Performance? *Nutrients*. 28 Ağustos 2017;9(9):946.
18. Shrivastava P, Choudhary R, Nirmalkar U, Singh A, Shree J, Vishwakarma PK, vd. Magnesium taurate attenuates progression of hypertension and cardiotoxicity against cadmium chloride-induced hypertensive albino rats. *J Tradit Complement Med*. Nisan 2019;9(2):119-23.
19. Maier JA, Pickering G, Giacomoni E, Cazzaniga A, Pellegrino P. Headaches and Magnesium: Mechanisms, Bioavailability, Therapeutic Efficacy and Potential Advantage of Magnesium Pidolate. *Nutrients*. 31 Ağustos 2020;12(9):2660.
20. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, vd. Evaluation of di-magnesium malate, used as a novel food ingredient and as a source of magnesium in foods for the general population, food supplements, total diet replacement for weight control and food for special medical purposes. *EFSA J Eur Food Saf Auth*. Haziran 2018;16(6):e05292.
21. Hicks MA, Tyagi A. Magnesium Sulfate. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 27 Ekim 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554553/>
22. Magnesium chloride [Internet]. [a.yer 27 Ekim 2025]. Erişim adresi: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09407>

BÖLÜM 30

Androjenler ve Preparatları

Osman Kukula¹

¹ Doç. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun, ORCID: 0000-0001-5503-2462

1. Giriş

Testisin iki temel fonksiyonu vardır: birincisi, esas erkeklik hormonu olan testosteronun salgılanmasıdır (endokrin fonksiyon) ve bu hormon esas olarak testisin interstisyel hücreleri, yani Leydig hücreleri tarafından üretilir; ikincisi ise gametojenik fonksiyondur; testosteron, testisin seminifer tübüllerinde spermatozoidlerin üretim ve olgunlaşmasını destekler(1). Testiste testosteronun yanı sıra dihidrotestosteron (DHT), androstenedion ve dehidroepiandrosteron da sentezlenip salgılanmakta olup, DHT hedef organlarda testosterondan daha güçlü androjenik etki gösterirken, estradiol oluşumu esas olarak aromataz enzimi aracılığıyla hedef hücrelerde ve yağ dokusunda gerçekleşmekte, dehidroepiandrosteron androstenedion üzerinden testosterona, androstenedion ise estron ve ardından estradiole dönüştürülmektedir(1). Androstenedion böbrek üstü bezleri, testisler ile yumurtalıklarda üretilen bir androjen olup, vücutta testosteron, östrojen ve diğer steroid hormonlarının öncüsü olarak görev yapan ve steroid metabolizmasında önemli bir ara maddedir(2). İnsan vücudundaki androstenedion, kolesterolden üretilir ve ayrıca vücut dışında kimyasal veya biyokimyasal yollarla fitosterollerden de elde edilebilir(2).

Testosteron, vücudun ürettiği bir hormondur, ilaç olarak da alınmaktadır. Ergenlik döneminde vücutta artmaya başlar. Testosteron, cinsiyet farklılaşmasını düzenleyen ve erkek cinsiyet özelliklerinin gelişimi, spermatogenez, doğurganlığın sürdürülmesi, testislerin gebeliğin yedinci ayında skrotuma inmesi, penis ve testis büyümesi ile libidonun artması gibi birincil cinsel gelişim süreçlerinden sorumlu temel erkek hormonudur(3). Testosteron, erkeksiliği belirleyen ikincil cinsiyet özelliklerinin düzenlenmesinde rol oynayarak saç ve ses değişiklikleri, büyüme atakları, iskelet kası gelişimi ve eritropoezi uyarırken, yaşla birlikte düzeyinin azalması testis küçülmesi, libido kaybı, kas ve kemik yoğunluğunda azalma ile olası anemiye yol açar(3). Ergenlikte hipotalamus-hipofiz-gonadal aks, hipotalamustan salınan GnRH'nin ön hipofizde LH ve FSH salınımını uyarması, LH'nin Leydig hücrelerinde testosteron üretimini artırması ve yükselen testosteron düzeylerinin hipotalamus ile hipofiz üzerine negatif geri bildirim yaparak bu döngüyü dengelemesi yoluyla testosteron seviyelerini ve gonadal fonksiyonu düzenler(3). Testislerdeki Leydig hücreleri, LH'nin düzenlediği süreçte kolesterolden DHEA ve androstendion ara maddeleri üzerinden testosteron sentezler; kanda çoğunlukla plazma proteinlerine bağlı bulunan testosteronun serbest kısmı dokularda etkisini gösterir, hücre içinde 5-alfa-redüktaz ile dihidrotestosterona dönüşerek gen ekspresyonunu düzenler, ayrıca böbrek üstü bezlerinin zona retikülarisinde üretilen DHEA ve androstendion gibi zayıf androjenler de periferik dokularda testosterona dönüşebilir(3).

Erkeklerde testosteron biyosentezi neredeyse tamamen olgun Leydig hücrelerinde gerçekleşir ve LH'nin kolesterolün mitokondride pregnenolona dönüştüğü hız sınırlayıcı adımı düzenlediği bu süreçte, kolesterol ağırlıklı olarak asetil-CoA'dan de novo sentezlenirken kalan enzimatik basamaklar düz endoplazmik retikulumda tamamlanır(4). Testosteron ve androjenik metaboliti dihidrotestosteron, biyolojik etkilerini doğrudan androjen reseptörüne bağlanarak veya testosteronun estradiole aromatisasyonu sonucu östrojen reseptörleri üzerinden dolaylı olarak gösterirken, kanda esas olarak yüksek afiniteli seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) ile düşük afiniteli albümin, kortikosteroid bağlayıcı globulin ve alfa 1-asit glikoprotein gibi plazma proteinlerine bağlanarak taşınır(4).

Androjenler her iki cinsiyette de bulunmakla birlikte miktar ve işlev bakımından farklılık gösterir; böbreküstü bezleri ve gonadlar tarafından üretilen testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), dehidroepiandrosteron (DHEA), androstenedion ve androstenediol gibi beş ana androjen üreme, ikincil cinsiyet özellikleri, kemik yoğunluğu, kas kütlesi, ruh hali ve libido üzerinde etkili olup, testosteron en güçlü androjen olarak Leydig hücrelerinde sentezlenir, prostat ve ciltte 5-alfa redüktaz aracılığıyla dihidrotestosterona (DHT) dönüşür, fetüste dış genital organların gelişiminden ve prostat büyümesinden sorumludur, erkeklerde az miktarda estradiole dönüşürken kadınlarda DHEA ve androstenedionun periferik dönüşümüyle sınırlı düzeyde üretilir ve bu hormonların yalnızca cinsel özellikler ve doğurganlıkta değil, aynı zamanda merkezi sinir sisteminin gelişimi ve işlevinde de önemli rolleri bulunmaktadır(5).

Yeterli testosteron ve androjen düzeyleri, kas-iskelet sistemi, yağ dokusu, kardiyovasküler, bağışıklık ve sinir sistemleri üzerinde çok yönlü etkiler göstererek erkeklerin yaşam kalitesi, uzun ömürlülüğü ve genel sağlığı için kritik öneme sahip olup, yaşlanma süreciyle birlikte seviyelerinin azalması zayıflık, osteoporoz ve diğer kronik rahatsızlık riskini artırırken, bu hormonların sağlık ve yaşam süresi üzerindeki tam mekanizmaları hâlâ tam olarak aydınlatılamadığından optimal seviyelerin belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır(6). Testosteron üretimi, hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenini tarafından düzenlenir; hipotalamus, GnRH adlı peptid hormonu salgılayarak hipofizi uyarır ve hipofizin ön lobunda gonadotropin hücrelerinin uyarılması sonucu luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salgınır; bu tropik hormonlar alfa ve beta alt birimlerinden oluşur ve doğrudan gonadlar üzerinde etkili olarak, erkeklerde FSH spermatogenezi sertoli hücreleri üzerinden, LH ise testosteron üretimi ve salınımını leydig hücreleri aracılığıyla uyarmaktadır(6).

Kan testosteron konsantrasyonunun ölçülmesi, androjen durumunun klinik değerlendirmesi ve eksikliğin tanısı için önemli bir göstergedir; ancak dolaşımdaki seviyeler tüm vücut üretim hızı, metabolik klirens, dokulardaki etkiler ve günlük ritimler ile LH (luteinizan hormon) pulsatilitesine bağlı olarak dinamik değişiklikler gösterdiğinden tek bir nokta ölçümü tüm androjenik etkiyi yansıtmayabilir(4).

Testosteron, fizyolojik dozlarda androjen replasman tedavisinde ve daha yüksek dozlarda farmakolojik androjen tedavisinde kullanılarak dokularda fizyolojik androjen maruziyetini taklit etmeyi, endojen androjen etkilerini sürdürmeyi ve kas, kemik ile diğer dokularda anabolik etkiler oluşturarak bozuklukların doğal seyrini değiştirmeyi amaçlayan temel hormondur(4).

2. Testosteron replasman tedavisi

Testosteron preparatları, vücutta eksik olan testosteronu yerine koymak için kullanılır. Bu ilaçlar enjeksiyon, jel, hap veya yama şeklinde olabilir. Doktor kontrolünde kullanılması gerekir, çünkü yan etkileri olabilir.

Testosteron, erkeklerde fiziksel ve zihinsel sağlığın sürdürülmesinde kritik bir rol oynar ve yaşla birlikte düşmesi sarkopeni, metabolik sendrom ve bilişsel gerileme gibi sorunlarla ilişkilendirilirken, geç başlangıçlı hipogonadizmde testosteron replasman tedavisi yaşam kalitesini iyileştirebilir(7). Bir çalışmada; 65 yaş ve üzeri erkeklerde testosteron seviyelerini orta normal aralığa yükseltmek, cinsel işlevde orta düzeyde ve anlamlı iyileşmeler ile fiziksel fonksiyon, ruh hali ve depresif semptomlarda küçük ama anlamlı faydalar sağlarken, canlılık ve yürüme mesafesinde anlamlı etkiler sınırlı kaldı; tedavi genel olarak güvenli görünse de, prostat ve kardiyovasküler riskler açısından örneklem sınırlı olduğundan dikkatli değerlendirme ve daha geniş, uzun süreli çalışmalar gereklidir(8). Testosteron replasman tedavisinin amacı, serum testosteron seviyelerini fizyolojik aralığa çıkararak libido azalması, erektil disfonksiyon, depresif ruh hali, anemi, kas ve kemik kütlesi kaybı gibi testosteron eksikliğinin semptom ve belirtilerini iyileştirmektir; erkeklerde androjen kullanımına ilişkin kılavuzlara göre ise replasman tedavisi için ideal androjen, güvenli, testosteron eksikliğinin semptomlarını ve sonuçlarını düzeltmede etkili, ucuz, kolay uygulanabilir, iyi salım profiline sahip, tekrarlanabilir dolaşımdaki testosteron seviyeleri ve uzun süreli etki sağlayan, dozajı esnek ve normal fizyolojik testosteron seviyelerini koruyabilen bir ajan olmalıdır(9).

Testosteron replasmanı, dolaşımdaki testosteron düzeyleri sürekli düşük olan ve testosteron yetersizliği semptom veya bulguları gösteren erkeklerde endike olup, hangi formülasyonun ve uygulama yolunun seçileceği hastanın tercihlerine, tedaviye uyumuna, uygun testosteron farmakokinetiğine ve tedavi hedeflerine

bağlı olarak, hekimin bilgilendirmesi doğrultusunda hasta tarafından belirlenir; uzun etkili androjenler vücutta daha uzun süre kaldığından ve kardiyovasküler ile prostat yan etkilerine ilişkin uzun vadeli plasebo kontrollü güvenlik çalışmaları bulunmadığından, bu tür testosteron replasmanı genellikle hipogonadizmi olan genç erkekler için tercih edilirken, hipogonadizmi bulunan yaşlı erkeklerde veya testosteronun terapötik olarak denenmesinin uygun olduğu durumlarda daha kısa etkili enjeksiyonlar, jeller ve oral testosteron preparatları genellikle tedavi başlangıcında kullanılır(9).

Yaş ilerledikçe testosteron salgısı azalır ve testosteron, 5-alfa redüktaz varlığında yüksek biyolojik aktiviteye sahip dihidrotestosterona (DHT) dönüşür; DHT, testosteron ve adrenal androjenlere kıyasla androjen reseptörlerine çok daha duyarlıdır. Prostatta DHT üretimi ve birikimi yaş ve iyi huylu prostat hiperplazisi (BPH) ile artar, bu da hücre çoğalmasını destekleyerek sık idrara çıkma, disüri, hematüri, idrar retansiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu gibi alt idrar yolu semptomlarına yol açar(10).

Testosteron tedavisinde en yaygın uygulama yöntemleri transdermal jeller ve intramüsküler (IM) enjeksiyonlardır; oral, bukkal, transdermal yama, solüsyon, pelet ve yeni onaylanmış burun jeli de diğer seçeneklerdir(11). Transdermal jeller istikrarlı serum testosteron düzeyleri ve kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilirken, kas içi enjeksiyonlar ve FDA onaylı oral undekanoat, özel durumlar veya uzun etkili dozlar için kullanılmaktadır; oral metilt testosteron ise hepatik yan etkiler ve değişken etkinliği nedeniyle genellikle önerilmez(11).

Mevcut veriler, düşük doz deri altı testosteron pelletleri veya oral testosteronun anne sütündeki testosteron seviyelerini anlamlı şekilde artırmadığını ve emzirilen bebeklerde serum testosteron seviyelerini etkilemediğini göstermektedir; yüksek doz veya suprafizyolojik testosteron ise süt üretimini baskılayabilir(12). Klinik gözlemler, emziren bebeklerin testosteron tedavisi alan annelerden etkilenmediğini ve normal büyüme-gelişim gösterdiğini ortaya koymaktadır(12).

Danazol

Danazol, testosteronla yapısal benzerlik gösteren sentetik bir steroid olup, androjenik etkilerle uyumlu şekilde böbrek üstü bezleri, yumurtalıklar ve testislerde steroidogenezi inhibe ederek, seks hormonu ve kortikosteroid bağlayıcı globulinlere afinitesi sayesinde serbest hormon düzeylerini artırarak endometriozis, rahim miyomları ve fibrokistik meme hastalığı gibi durumlarda terapötik etki gösterir(13). Danazol, endometriozis ve iyi huylu fibrokistik memelerle ilişkili semptomların tedavisinde kullanılan, hipofiz gonadotropin salgısını inhibe eden sentetik bir steroiddir(14). Hipofiz-over eksenini

baskılayarak FSH ve LH üretimini azaltır, over östrojen üretimini düşürür ve endometriyal dokuda atrofi oluşturarak anovülasyon ve amenoreye yol açar(14). Ayrıca androjenik özellikler taşır, over steroidogenezini doğrudan inhibe edebilir, çeşitli hormon reseptörlerine ve bağlayıcı globulinlere bağlanabilir ve immün yanıt üzerinde etkili olarak otoantikör düzeylerini azaltabilir(14).

Danazol, sentetik bir steroid olup androjenik etkilerle uyumlu şekilde kilo alımı, şişkinlik, bulantı, kusma, gastroenterit, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, eklem ağrısı, kas spazmları, uyuşukluk, baş ağrısı ve depresyonu inhibe ederken, seks hormonu ve kortikosteroid bağlayıcı globulinlere afinitesi sayesinde serbest hormon düzeylerini artırarak endometriozis, rahim miyomları ve fibrokistik meme hastalığı gibi durumlarda terapötik etki gösterir; lipofilik yapısı nedeniyle derin doku kompartmanlarına nüfuz edebilir, hem idrar hem dışkı yoluyla atılır ve en sık bildirilen yan etkileri arasında böbrek üstü bezleri, yumurtalıklar ve testislerde steroidogenez inhibisyonu bulunur(13).

Diğer androjenik ilaçlar:

Mesterolone, androjenik etki gösteren fakat gonadotropin salgılanmasını fazla inhibe etmeyen bir testosteron türevidir. Iken, gestrinon farmakolojik olarak danazola benzer, testosteron undekanoat ve metiltestosteron 17 α -metil testosteron türevleri olup, testosteron propiyonat, busiklat ve enantat ise androjenik etki gösteren testosteron preparatlarıdır(1).

Testosteron undekanoat, uzun etkili bir hormon ajanıdır ve hipogonadizm tedavisinde testosteron replasman tedavisi amacıyla kullanılır(10). Testosteron, kolesterolden türetilen bir steroid hormon olup cinsel işlev, gelişim ve sistemik metabolizma gibi çeşitli vücut işlevleriyle ilişkilidir(10). Testosteron propiyonat kısa bir yarı ömre sahipken, testosteron undekanoat en uzun yarı ömre sahip testosteron ilacıdır ve günümüzde ekzojen testosteronlar esas olarak replasman tedavisinde kullanılmakla birlikte, prostat büyümesi ve ilgili bozukluklar üzerindeki olası yan etkiler ürologlar için endişe kaynağı olmaya devam etmektedir(10).

Testosteron esterleri serbest testosterondan daha az polar oldukları için yağda çözünürler ve kas içine enjekte edildiklerinde lipit fazından yavaş emilerek uzun etkili bir form oluştururlar; bu nedenle testosteron enantat genellikle iki ila dört haftalık aralıklarla uygulanabilir(15). Plazmada testosteronun yaklaşık %98'i seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) bağlı, yalnızca %2'si serbesttir ve SHBG düzeyi testosteronun serbest ve bağlı fraksiyonları arasındaki dengeyi ile serbest testosteronun yarı ömrünü belirler(15). Testosteron enantat, endojen testosteron eksikliği veya yokluğunda replasman amacıyla kullanılır ve primer

(testis kaynaklı) ya da hipogonadotropik (hipofiz-hipotalamik) hipogonadizm gibi durumlarda endikedir(15).

Mesterolone, dihidrotestosteron (DHT) türevi sentetik bir anabolik-androjenik steroid olup, düşük testosteron, hipogonadizm, oligozoospermi ve Leydig hücre yetmezliğinin tedavisinde kullanılan, iskelet kaslarında hızla inaktif olduğu için zayıf androjenik etki gösteren ve aromatazla östrojene dönüşmeyen bir ilaçtır(16). Gestrinon (etinnorgestrienon), 19-nortestosteron türevi sentetik bir steroid olup 1970'lerde geliştirilmiş ve endometriozis tedavisinde kullanılmıştır; oral kontraseptif olarak yaygınlaşmamış, ancak terapötik etkinliği nedeniyle ilgisi devam etmiştir(17). Orta düzeyde antiöstrojen ve antigonadal özellikleri sayesinde serbest testosteron düzeyini artırır, SHBG'yi düşürür, FSH ve LH tepe seviyelerini baskılar ve östrojen seviyelerini azaltır(17). Ayrıca endometriyal ve ektopik endometriyal reseptörler üzerinde antiprogesteron ve antiöstrojen etkileriyle atrofiye neden olarak endometriozisin gerilemesini sağlar ve sınırlı androjenik ve progestasyonel aktivite gösterir(17).

3. Sonuç

Testosteron ve türevleri erkek sağlığı ve üreme fonksiyonları açısından hayati öneme sahip hormonlar olup, endojen eksiklik veya yaşa bağlı düşüşlerde replasman tedavisi ile fizyolojik seviyelerin korunması yaşam kalitesi, kas-iskelet sağlığı, libido ve ruh hali üzerinde belirgin faydalar sağlamaktadır. Testosteron preparatları, farklı farmakokinetik özellikleri ve uygulama yollarıyla kişiye özel tedavi imkânı sunarken, ester formları ve sentetik steroidler (mesterolone, danazol, gestrinon) çeşitli androjenik, antiöstrojenik ve antigonadal etkileriyle hem erkek hem de kadın hastalıklarında terapötik avantajlar sağlar. Bununla birlikte, uzun dönem güvenlik ve etkinlik verilerinin sınırlı olması, tedavi seçiminde dikkatli değerlendirme ve hastaya özgü planlama gerektirmektedir.

4. Kaynakça

1. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10.Baskı. Ankara: Hacettepe-TAŞ; 2002.
2. Nunes VO, Vanzellotti N de C, Fraga JL, Pessoa FLP, Ferreira TF, Amaral PFF. Biotransformation of Phytosterols into Androstenedione-A Technological Prospecting Study. Mol Basel Switz. 15 Mayıs 2022;27(10):3164.
3. Nassar GN, Leslie SW. Physiology, Testosterone. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 10 Ekim 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526128/>
4. Handelsman DJ. Androgen Physiology, Pharmacology, Use and Misuse. İçinde: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, vd., editörler. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [a.yer 10 Ekim 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279000/>
5. Dengri C, Mayberry W, Koriesh A, Nouh A. Neurology of Androgens and Androgenic Supplements. Curr Neurol Neurosci Rep. 03 Haziran 2025;25(1):39.
6. Ketchem JM, Bowman EJ, Isales CM. Male sex hormones, aging, and inflammation. Biogerontology. Şubat 2023;24(1):1-25.
7. Ide H. The impact of testosterone in men's health. Endocr J. 28 Temmuz 2023;70(7):655-62.
8. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, vd. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. N Engl J Med. 18 Şubat 2016;374(7):611-24.
9. Barbonetti A, D'Andrea S, Francavilla S. Testosterone replacement therapy. Andrology. Kasım 2020;8(6):1551-66.
10. An J, Kong H. Comparative application of testosterone undecanoate and/or testosterone propionate in induction of benign prostatic hyperplasia in Wistar rats. PloS One. 2022;17(5):e0268695.
11. Sizar O, Leslie SW, Pico J. Androgen Replacement. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 14 Ekim 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534853/>
12. Testosterone. İçinde: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 [a.yer 14 Ekim 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501721/>

13. Ashfaq S, Pellegrini MV, Can AS. Danazol. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 13 Ekim 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564344/>
14. Danazol [Internet]. [a.yer 16 Ekim 2025]. Erişim adresi: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01406>
15. Drugs.com [Internet]. [a.yer 16 Ekim 2025]. Testosterone Enanthate: Package Insert / Prescribing Info. Erişim adresi: <https://www.drugs.com/pro/testosterone-enanthate.html>
16. Mesterolone [Internet]. [a.yer 16 Ekim 2025]. Erişim adresi: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13587>
17. Gestrinone [Internet]. [a.yer 16 Ekim 2025]. Erişim adresi: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11619>

BÖLÜM 31

Diş Hekimliğinde Güncel Renk Ölçüm Yöntemleri

Ahmet Yasin İren¹

¹ Arş. Gör., Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, 0009-0006-9366-6769

1. Giriş

Estetik taleplerin arttığı günümüz diş hekimliğinde restorasyonların doğal dişlerle uyumlu bir renk sergilemesi tedavi sürecinin hem başarısını hem de hastanın memnuniyetini doğrudan etkilemektedir. Renk uyuşmazlığı, klinik başarısızlıkların en sık bildirilen nedenlerinden biri olup çoğu zaman restorasyonun yeniden yapılmasına yol açmaktadır. Bu durum yalnızca klinik süreci uzatmakla kalmaz, aynı zamanda hasta güvenini ve hekim-hasta iletişimini de olumsuz etkiler. Renk belirleme süreci, ışığın diş dokularıyla etkileşimi, gözün renk algısı, çevresel ışık kaynakları ve operatör deneyimi gibi çok boyutlu değişkenlere bağlı olduğu için oldukça karmaşıktır ve görsel yöntemlerde yüksek oranda subjektivite içerir (Akl vd., 2022).

Görsel renk belirleme uzun yıllardır dental uygulamalarda temel yöntem olarak kullanılmakla birlikte, renk algısının bireysel farklılıklara ve çevresel faktörlere aşırı duyarlı olması nedeniyle klinisyenler arasında önemli ölçüde uyumsuzluk görülmektedir. Günümüzde dijital teknolojilerin gelişimiyle birlikte spektrofotometreler, kolorimetreler, dijital fotoğraf sistemleri ve intraoral tarayıcılar gibi objektif ölçüm yöntemleri klinik uygulamalara entegre edilmiştir. Bu cihazlar, renk ölçümünü daha güvenilir ve tekrarlanabilir hâle getirirse de doğruluk, teknik sınırlılıklar ve klinik koşullara bağlı performans değişkenliği açısından hâlâ tartışılmaktadır (Igiel vd., 2017).

Güncel literatür, özellikle spektrofotometrelerin renk ölçümünde en güvenilir sistem olduğunu göstermektedir. Ancak intraoral tarayıcıların pratik kullanım kolaylığı ve dijital iş akışına doğal entegrasyonu nedeniyle klinikte hızla yaygınlaştığı görülmektedir. Buna rağmen IOS sistemlerinin renk ölçüm doğruluğu hâlen tartışmalı olup birçok çalışma doğruluklarının klinik kullanım için tek başına yeterli olmadığını belirtmektedir (Vitai vd., 2025).

Dolayısıyla hem görsel hem enstrümantal yöntemlerin avantajları ve sınırlılıkları göz önünde bulundurularak hibrit yaklaşımın en doğru klinik strateji olduğu kabul edilmektedir. Renk biliminin temellerinin, diş dokularının optik davranışlarının ve güncel renk ölçüm araçlarının kapsamlı biçimde anlaşılması modern estetik diş hekimliğinde başarıyı belirleyen en kritik unsurlardan biridir.

2. Renk Biliminin Temelleri

Renk, ışığın bir yüzeyden yansımaları, kırılması veya absorpsiyonu sonucunda insan gözü ve beyni tarafından oluşturulan bir algıdır. Renk bilimi, bu algının fiziksel, biyolojik ve psikolojik tüm bileşenlerini kapsayan geniş bir alandır. Dental restorasyonlarda renk belirleme sürecinin doğru yürütülebilmesi için bu bilimsel temellerin anlaşılması büyük önem taşır.

Munsell Renk Sistemi, rengi hue (renk tonu), value (açıklık-koyuluk) ve chroma (doygunluk) olmak üzere üç boyutta tanımlar ve pek çok dental shade guide bu sistemden etkilenmiştir. Bununla birlikte bu model renk farkının sayısal

olarak karşılaştırılmasına olanak vermez. Renk farkının ölçülmesinde devrim niteliğindeki gelişme, CIE tarafından tanımlanan CIELAB renk uzayının 1976'da kullanıma sunulmasıyla gerçekleşmiştir. Bu sistemde L^* , a^* , b^* değerleri üzerinden renk sayısallaştırılmış ve iki renk arasındaki fark ΔE ile objektif biçimde hesaplanabilir hâle gelmiştir (Luo 2001, Tabatabaian vd., 2024).

Ancak CIELAB sistemi, küçük renk farklarında insan algısını tam olarak yansıtamadığından CIEDE2000 formülü geliştirilmiştir. Günümüzde dental araştırmaların önemli kısmında ΔE_{00} ölçütü kullanılmakta ve klinik kabul edilebilirlik ($AT \approx 1.8$) ile fark edilebilirlik eşikleri ($PT \approx 0.8$) bu formül üzerinden değerlendirilmektedir. Özellikle estetik restorasyonların değerlendirilmesinde ΔE_{00} değerlerinin dikkate alınması klinik doğruluğu artırmaktadır (Vitai vd., 2025).

Renk algısı yalnızca fiziksel ölçümlere değil, insan algısına da bağlıdır. Metamerizm, iki yüzeyin bir ışık kaynağı altında aynı görünmesine karşın başka bir ışık kaynağında farklı görünmesi olarak tanımlanır. Bu fenomen dental restorasyonlarda oldukça yaygın olup, restorasyonun farklı ışık kaynakları altında değerlendirilmesini gerektirir. Aydınlatma koşulları, görsel renk algısının doğruluğunu etkileyen en önemli çevresel faktörlerden biridir ve D65 ışık standardı, dental renk ölçümleri için önerilen en güvenilir ışık kaynağı olarak bildirilmiştir (Floriani vd., 2024).

Göz yorgunluğu, yaş, renk görme bozuklukları ve operatör deneyimi gibi bireysel değişkenler de renk algısını etkiler. Bu nedenle görsel yöntemlerin tamamen subjektif olduğu kabul edilir ve modern diş hekimliği pratiğinde renk ölçümünün yalnızca görsel değerlendirmeye dayandırılması önerilmez (Akl vd., 2022). Renk bilimi temellerinin anlaşılması, hem görsel hem dijital yöntemlerin daha bilinçli kullanılmasını sağlar ve restoratif başarıyı artırır.

3. Diş Dokularının Optik Özellikleri

Diş renginin oluşumu, mine ve dentin adı verilen iki ana dokunun yapısal ve optik özelliklerine bağlıdır. Mine, yüksek translusensiteye sahip bir dokudur ve ışığın büyük bir kısmını geçirirken bir kısmını yansıtır. Bu nedenle diş yüzeyinin parlaklığı, opalesansı ve ışık dağılımı büyük ölçüde mine tarafından belirlenir. Mine yapısı prizmalar hâlinde organize olmuştur ve bu yapı ışığın kırılma ve saçılma miktarını doğrudan etkiler. Genç bireylerde mine daha translusent olduğu için dişler daha parlak ve açık görünürken, yaş ilerledikçe mine yüzeyinde meydana gelen mikroyapısal değişiklikler dişin daha mat ve koyu görünmesine neden olur (Czigola vd., 2021).

Dentin daha opak bir yapıya sahiptir ve ışığı absorbe etme hızı mineye kıyasla çok daha yüksektir. Bu nedenle dentin rengi, dişin sahip olduğu hue ve chroma değerlerinin büyük kısmını belirler. Dentin tübüllerinin yoğunluğu, insan yaşına, genetik faktörlere ve restoratif işlemlere bağlı olarak değişebilir. Yaşlandıkça

dentin koyulaşır ve sarı tonları artar. Bu nedenle yaşa uygun restorasyon planlaması renk uyumu açısından kritik öneme sahiptir (Hein vd., 2025).

Diş yüzeyinin hidrasyon düzeyi de renk algısını etkiler. Dehidrate bir diş yüzeyi daha opak ve mat görünür. Klinik ortamda izolasyon sırasında yapılan hava sıkılması, mineyi birkaç dakika içinde gözle görülür biçimde beyazlatabilir. Bu nedenle renk ölçümü yapılmadan önce diş yüzeyinin hidrasyonunun stabil olması gerekmektedir (Akl vd., 2022).

Yüzey pürüzlülüğü, erozyon, aşınma ve restoratif işlemler sonucu oluşan yüzey değişiklikleri ışığın yansımaları üzerinde doğrudan etkilidir. Pürüzlü yüzeylerde ışık daha fazla saçılır ve bu durum dişin daha mat görünmesine yol açar. Çok parlak polisajlı yüzeylerde ise ışık belirli bir açıdan şiddetli yansıma yaparak farklı bir renk algısı oluşturabilir. Dolayısıyla hem doğal diş hem de restoratif materyallerin yüzey özellikleri, renk uyumu için büyük öneme sahiptir (Ebeid vd., 2021).

Mine ve dentinin optik özellikleri birbirinden farklı olduğundan, restoratif materyaller de bu iki dokuyu katmanlı olarak taklit etmek üzere geliştirilmiştir. Örneğin seramik materyallerde opak dentin, translusent mine ve efekt materyallerinin bir arada kullanılması doğal bir estetik sonuç elde etmeyi kolaylaştırır. Ancak shade guide'ların sınırlı renk aralığı ve doğal dişlerdeki yüksek renk çeşitliliği nedeniyle optik özelliklerin restorasyonlarla birebir eşleşmesi her zaman mümkün olmamaktadır (Hein vd., 2025). Bu nedenle doğru renk belirleme süreci, yalnızca shade tabı seçmekle sınırlı olmayıp dokuların optik davranışını anlamayı gerektirir.

4. Geleneksel Renk Belirleme Yöntemleri

Görsel renk belirleme dental pratiğin en eski ve en yaygın yöntemlerinden biridir. Shade guide'lar yardımıyla yapılan bu yöntemde klinisyen, doğal diş shade tablalarıyla karşılaştırarak en yakın rengi seçer. Vita Classical A1–D4 sistemi yıllarca standart sistem olarak kullanılmıştır; ancak bu sistem hue tabanlı sınıflandırma içerdiğinden doğal diş renklerini sınırlı bir aralıkta temsil eder. Buna karşın Vita 3D-Master sistemi rengi value, chroma ve hue eksenlerine göre daha bilimsel bir şekilde organize etmiştir ve doğal diş renklerini daha geniş bir aralıkta kapsadığı kabul edilmektedir (Igiel vd., 2017).

Görsel renk belirleme, bireysel farklılıklara son derece duyarlıdır. İnsan gözünün renk algısı yaş, yorgunluk, kontrast duyarlılığı, ışık koşulları ve psikolojik durum gibi birçok faktörden etkilenir. Görsel değerlendirmede en büyük sorunlardan biri ambiyans ışığının kontrol edilememesidir. Kliniklerde genellikle LED, halojen veya floresan ışık kaynakları bulunur ve bu ışık kaynaklarının renk sıcaklıkları birbirinden oldukça farklı olabilir. Bu durum shade tabının dişle karşılaştırıldığında olduğundan daha sarı, daha mavi veya daha mat görünmesine neden olabilir (Czigola vd., 2021).

Metamerizm, görsel yöntemlerde klinik uyumsuzlukların başlıca nedenlerinden biridir. Bir restorasyon klinikte shade guide ile eşleşse bile dış ortamda veya sıcak ışıklı bir ambiyans altında farklı bir görüntü verebilir. Bu nedenle restorasyonun yalnızca tek bir ışık kaynağı altında değerlendirilmesi yeterli değildir. Ancak bu yaklaşım klinik zaman açısından her zaman uygulanabilir değildir. Literatürde, hastaların restorasyonlarını ev ortamında farklı ışık altında değerlendirdiklerinde daha fazla renk uyumsuzluğu fark ettikleri bildirilmiştir (Hein vd., 2025).

Shade tablalarının materyal özellikleri de zamanla değişir. Uzun süre kullanılan tablarda renk solması, yüzey matlaşması ve mikroçizikler oluşabilir. Bu değişiklikler shade tabının doğal dişle karşılaştırıldığında gerçekte olduğundan daha farklı görünmesine yol açar. Bu nedenle shade guide'ların 1–2 yılda bir yenilenmesi önerilse de çoğu klinikte bu yapılmamaktadır (Ebeid vd., 2021).

Tüm bu sınırlılıklara rağmen görsel yöntem tamamen terk edilmemiştir. Bunun nedeni, shade tablalarının doğal dişin opalesans, translusensi ve yüzey dokusunu gösteren üç boyutlu fiziksel objeler olmasıdır. Cihazlar yalnızca sayısal ölçüm sunarken shade tablaları klinik algıyı destekleyen bir görsel referans sağlar. Modern literatür, en doğru renk seçiminin görsel + dijital hibrit yöntemle yapılması gerektiğini vurgulamaktadır (Kim vd., 2021).

5. Dijital ve Enstrümantal Renk Ölçüm Yöntemleri

Dijital renk ölçüm cihazları görsel yöntemlerdeki subjektifliği azaltmayı hedefleyen modern yaklaşımlardır. Bu cihazlar arasında spektrofotometreler, kolorimetreler ve dijital fotoğraf sistemleri yer alır.

Spektrofotometreler dental renk ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu cihazlar ışığın dalga boylarını ayırarak diş yüzeyinden yansıyan spektral veriyi analiz eder ve sonuçları CIELAB formatında sunar. Spektrofotometrelerin hem intra-operatör hem inter-operatör güvenilirliğinin %80–95 arasında değiştiğini ve görsel yöntemlere kıyasla çok daha tutarlı olduğunu bildirilmiştir. Bununla birlikte spektrofotometrelerin ölçüm alanı sınırlı olduğu için tek noktadan ölçüm yapılır ve bu durum özellikle geniş yüzey alanına sahip dişlerde tüm rengi temsil etmeyebilir (Igiel vd., 2017).

Mine translusensitesi ve yüzey eğimi spektrofotometre performansını etkileyen önemli faktörlerdir. Floriani ve ark., spektrofotometrelerin servikal bölgede daha yüksek doğruluk gösterdiğini, insizal bölgede ise ışığın kırılma miktarı arttığı için daha düşük doğruluk elde edildiğini belirtmiştir. Bu nedenle ölçüm noktası seçimi klinik doğruluk açısından kritik öneme sahiptir (Floriani vd., 2024).

Kolorimetreler daha basit optik sistemlere sahiptir ve RGB filtreleme prensibi ile çalışır. Spektrofotometrelere göre daha düşük maliyetli olmalarına rağmen doğruluk performansları sınırlıdır. Czigola ve ark., kolorimetrelerin özellikle

opak materyallerde ve koyu dişlerde düşük doğruluk gösterdiğini, ancak tekrarlanabilirliklerinin kabul edilebilir düzeyde olduğunu bildirmiştir (Czigola vd., 2021).

Dijital fotoğraf sistemleri ise hem klinik hem laboratuvar ortamında yaygın olarak kullanılmaktadır. DSLR kameralar, makro lensler ve çapraz polarizasyon teknikleri kullanılarak yüksek doğrulukta fotoğraflar elde edilebilir. Dijital fotoğraf yöntemi geniş yüzey alanını kapsadığı için dişin doğal yüzey dokusu, translusensi ve opalesansı tek karede analiz edilebilir. Ancak bu yöntemin doğruluğu tamamen protokolün standardizasyonuna bağlıdır. ISO değeri, ışık kaynağı, beyaz dengesi ve kamera mesafesi gibi parametreler kontrol edilmediğinde sonuçlar güvenilir olmayabilir (Awdaljan vd., 2024).

Multispektral görüntüleme sistemleri ve yapay zekâ tabanlı renk analiz algoritmaları güncel araştırmaların odak noktasıdır. Bu sistemler dişin yalnızca renk değerlerini değil, katmanlı optik özelliklerini ve ışık etkileşim profilini de analiz edebilmektedir. Yapay zekâ, restorasyon katmanlaması ve seramik seçimi gibi alanlarda giderek daha fazla kullanılmaktadır (Awdaljan vd., 2024).

6. İntraoral Tarayıcılarla Renk Ölçümü

İntraoral tarayıcılar, dijital diş hekimliğinin temel bileşenlerinden biridir ve üç boyutlu dijital model oluşturma yanı sıra renk ölçümü yapabilme teknolojisini de içermektedir. Ancak intraoral tarayıcıların renk ölçüm doğruluğu cihazdan cihaza büyük farklılıklar göstermektedir.

Ebeid ve ark., Trios 3 cihazının renk doğruluğunu %66, Easyshade'ın doğruluğunu ise %78 olarak bildirmiştir. Bu sonuçlara göre IOS cihazları spektrofotometrelerin yerine geçebilecek doğruluk seviyesine ulaşamamıştır. Aynı çalışmada tekrarlanabilirlik kabul edilebilir bulunmuş, ancak klinik karar verme için yeterli olmadığı belirtilmiştir (Ebeid vd., 2021).

Czigola ve ark., Trios cihazının tekrarlanabilirliğini yüksek bulmuş ancak doğruluğunu sınırlı olarak değerlendirmiştir. Bu bulgular, IOS sistemlerinin kendi içinde tutarlı ölçüm yapabildiğini ancak doğru ölçüm yapamadığını göstermektedir (Czigola vd., 2021).

Hein ve ark., tarafından yapılan klinik çalışmada dört farklı IOS cihazı ve bir spektrofotometrenin görsel yönteme göre doğruluk oranları karşılaştırılmış ve en yüksek doğruluk Carestream cihazında (%78,2), en düşük doğruluk ise Medit cihazında (%31,3) bulunmuştur. Trios'un doğruluğu ise %39,5 seviyesinde kalmıştır. Bu sonuçlar IOS sistemlerinin klinik doğruluğunun güvenilir olmadığını göstermektedir (Hein vd., 2025).

IOS cihazlarının en önemli teknik sınırlılıklarından biri kendi iç ışıklandırma sistemlerinin farklı olmasıdır. Her cihaz LED tabanlı farklı bir ışık spektrumu kullanır ve bu durum cihazlar arası karşılaştırmayı zorlaştırır. Tarama sırasında

ışığın dış yüzeyine geliş açısı, tarama mesafesi, dış yüzeyindeki tükürük varlığı ve ışığın mine üzerinde oluşturduğu parlama ölçüm doğruluğunu doğrudan etkiler (Vitai vd., 2025).

Güncel sistematik derlemelerde IOS cihazlarının tekrarlanabilirlik açısından iyi performans gösterdiği ancak doğruluk açısından yetersiz olduğu vurgulanmaktadır. Bu nedenle IOS sistemlerinin renk belirleme sürecinde birincil araç olarak kullanılmaması, spektrofotometre veya dijital fotoğraf gibi objektif yöntemlerle desteklenmesi önerilmektedir (Tabatabaian vd., 2024; Akl vd., 2022).

7. Yapay Zekâ Destekli Renk Ölçümü ve Güncel Yaklaşımlar

Yapay zekâ (AI) algoritmaları diş hekimliğinde özellikle estetik restorasyon planlamasında giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Geleneksel cihazlardan farklı olarak, AI sistemleri yalnızca rengi değil, dışın tüm optik profilini analiz edebilir. Yapay zekâ, dijital fotoğraf verilerini işleyerek dışın renk katmanlarını, translusensi özelliklerini ve opaklık dağılımını değerlendirebilmektedir.

Awdaljan ve ark., Matisse isimli AI tabanlı renk analiz sisteminin tek santral restorasyonlarda manuel renk analizine kıyasla daha hızlı ve daha doğru sonuçlar verdiğini bildirmiştir. AI sistemlerinin restorasyon için gerekli seramik katmanlamasını otomatik olarak önerdiği ve teknisyen için dijital bir reçete oluşturabildiği gösterilmiştir. Bu yöntem özellikle anterior bölgede yüksek estetik beklentilerin olduğu durumlarda klinik ve laboratuvar iletişimini güçlendiren önemli bir araç olarak değerlendirilmektedir (Awdaljan vd., 2024).

AI algoritmalarının en önemli avantajlarından biri çoklu veri setlerini eş zamanlı analiz edebilmesidir. Intraoral tarayıcı, spektrofotometre ve dijital fotoğraftan alınan veriler birleştirilerek daha kompleks bir renk modeli oluşturulabilir. Ayrıca AI modelleri zamanla daha fazla veriyle beslendikçe doğruluklarını artırma potansiyeline sahiptir. Güncel çalışmalar yapay zekânın gelecekte dental renk ölçümünde merkezi role sahip olacağını öngörmektedir.

8. Klinik Öneriler ve Uygulama Stratejileri

Renk belirleme sürecinde en doğru klinik yaklaşımın hibrit yöntem olduğu literatür tarafından güçlü şekilde desteklenmektedir. Görsel yöntem pratik bir ilk adım sağlar ancak mutlaka dijital bir araçla teyit edilmelidir. Renk belirlemede klinik başarıyı artırmak için şu uygulamalar önerilmektedir:

Renk seçimi her zaman randevunun başında yapılmalı, çünkü dişler işlem sırasında dehidrate oldukça daha opak ve beyaz görünür. Aydınlatma koşulları kontrol edilmeli, mümkünse D65 standardize ışık kaynağı kullanılmalıdır. Hastanın makyajı, parlak ruj veya renkli aksesuarları çıkarılmalıdır, çünkü bunlar kontrast algısını etkiler. Shade tablaları düzenli aralıklarla yenilenmeli ve

yüzeylerinin temiz olduğundan emin olunmalıdır. Dijital fotoğraf, ışık kaynakları kontrol edilerek RAW formatında çekilmeli ve gri kartla beyaz dengesi doğru ayarlanmalıdır. Spektrofotometre birincil dijital araç olarak kullanılmalı, intraoral tarayıcı sonuçları ise destekleyici veri olarak değerlendirilmelidir.

Özellikle anterior restorasyonlarda görsel değerlendirme + spektrofotometre + dijital fotoğraf + AI destekli analiz bir arada kullanıldığında en başarılı sonuçların elde edildiği bildirilmektedir. Laboratuvar ile iletişimde shade tab fotoğrafları, spektral ölçümler ve tarayıcı çıktılarının birlikte iletilmesi restorasyon başarısını önemli ölçüde artırır (Floriani vd., 2024; Akl vd., 2022).

9. Sonuç

Diş hekimliğinde renk belirleme, estetik başarının en kritik aşamalarından biridir ve tek bir yöntemle güvenilir şekilde gerçekleştirilebilecek kadar basit değildir. Görsel yöntem pratik olmakla birlikte yüksek düzeyde subjektiflik taşır. Spektrofotometreler günümüzde en güvenilir objektif renk ölçüm cihazı olarak kabul edilmektedir. Kolorimetreler düşük maliyetli bir seçenek sunmakla birlikte doğruluk açısından sınırlıdır. Dijital fotoğraf yöntemleri geniş analiz imkânı sunar ancak protokolün titizlikle yönetilmesi gerekmektedir.

İntraoral tarayıcılar modern dijital iş akışının önemli bir parçası olsa da renk ölçüm doğrulukları hâlâ yetersizdir ve tek başına klinik karar vermek için uygun değildir. Yapay zekâ ise gelecekte dental renk ölçümünde çok önemli bir rol oynayacak potansiyele sahiptir.

Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde, modern estetik diş hekimliğinde en doğru yaklaşımın hibrit yöntem olduğu açıktır: görsel değerlendirme + spektrofotometre + dijital fotoğraf + gerektiğinde AI destekli analiz. Bu strateji yalnızca klinik doğruluğu değil, laboratuvar uyumunu ve hasta memnuniyetini de önemli ölçüde artırmaktadır.

10. Kaynaklar

- Akl, M. A., Mansour, D. E., & Zheng, F. (2023). The role of intraoral scanners in the shade matching process: a systematic review. *Journal of Prosthodontics*, 32(3), 196-203.
- Awdaljan, M. W., Roque, J. C., Choi, J., & Rondón, L. F. (2024). Introducing a novel approach to dental color reproduction using AI technology. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 36(12), 1623-1637.
- Czigola, A., Róth, I., Vitai, V., Fehér, D., Hermann, P., & Borbély, J. (2021). Comparing the effectiveness of shade measurement by intraoral scanner, digital spectrophotometer, and visual shade assessment. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 33(8), 1166-1174.
- Ebeid, K., Sabet, A., & Della Bona, A. (2021). Accuracy and repeatability of different intraoral scanners on shade determination. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 33(6), 844-848.
- Floriani, F., Jurado, C. A., Abuhammoud, S., Vargas, M., Fischer, N. G., Rojas-Rueda, S., & Lopes, G. C. (2024). A comparative study of shade-matching reproducibility using an intraoral scanner and a spectrophotometer. *Dentistry journal*, 12(3), 62.
- Hein, S., Nold, J., Masannek, M., Westland, S., Spies, B. C., & Wrbas, K. T. (2025). Comparative evaluation of intraoral scanners and a spectrophotometer for percent correct shade identification in clinical dentistry. *Clinical oral investigations*, 29(1), 39.
- Igiel, C., Lehmann, K. M., Ghinea, R., Weyhrauch, M., Hangx, Y., Scheller, H., & Paravina, R. D. (2017). Reliability of visual and instrumental color matching. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 29(5), 303-308.
- Tabatabaian, F., Namdari, M., Mahshid, M., Vora, S. R., & Mirabbasi, S. (2024). Accuracy and precision of intraoral scanners for shade matching: A systematic review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 132(4), 714-725.
- Vitai, V., Németh, A., Teutsch, B., Kelemen, K., Fazekas, A., Hegyi, P., ... & Borbély, J. (2025). Color Comparison Between Intraoral Scanner and Spectrophotometer Shade Matching: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 37(2), 361-377.
- Paravina, R. D., Ghinea, R., Herrera, L. J., Bona, A. D., Igiel, C., Linninger, M., & Mar Perez, M. D. (2015). Color difference thresholds in dentistry. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 27, S1-S9.
- Chu, S. J., Trushkowsky, R. D., & Paravina, R. D. (2010). Dental color matching instruments and systems. Review of clinical and research aspects. *Journal of dentistry*, 38, e2-e16.

- Johnston, W. M. (2009). Color measurement in dentistry. *Journal of dentistry*, 37, e2-e6.
- Kim, J. E., Choi, W. H., Lee, D., Shin, Y., Park, S. H., Roh, B. D., & Kim, D. (2021). Color and translucency stability of three-dimensional printable dental materials for crown and bridge restorations. *Materials*, 14(3), 650.
- O'Brien, W. J., Hemmendinger, H., Boenke, K. M., Linger, J. B., & Groh, C. L. (1997). Color distribution of three regions of extracted human teeth. *Dental Materials*, 13(3), 179-185.
- Luo, M. R., Cui, G., & Rigg, B. (2001). The development of the CIE 2000 colour-difference formula: CIEDE2000. *Color Research & Application: Endorsed by Inter-Society Color Council, The Colour Group (Great Britain), Canadian Society for Color, Color Science Association of Japan, Dutch Society for the Study of Color, The Swedish Colour Centre Foundation, Colour Society of Australia, Centre Français de la Couleur*, 26(5), 340-350

BÖLÜM 32

Çürük Teşhis Yöntemleri ve Modern Teknolojilerin Diş Hekimliğinde Uygulanması

Ahmet Yasin İren¹

¹ Arş. Gör., Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı,
0009-0006-9366-6769

Giriş

Diş çürüğü hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaygınlığı en yüksek kronik hastalıkların başında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), çürüğü toplumun tüm yaş gruplarını etkileyen çok faktörlü bir sağlık sorunu olarak tanımlamakta; özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde görülme sıklığının arttığını bildirmektedir ^[1].

Diş çürüğünün erken dönemde fark edilmesi, mine yüzeyinde geri döndürülebilir lezyonların remineralizasyonla tamamen iyileştirilmesini mümkün kılmakla birlikte, tedavi maliyetlerini ciddi şekilde azaltmaktadır. Bu bağlamda doğru, güvenilir ve tekrarlanabilir çürük teşhisi hem klinik uygulamalar hem de halk sağlığı politikaları açısından kritik öneme sahiptir.

Geleneksel teşhis yöntemleri uzun yıllar boyunca klinikte standart uygulama olarak kullanılmış olsa da bu yöntemlerin subjektif oluşu, erken mine lezyonlarını tespit etmede sınırlı kalması ve operatöre bağlı değişkenlik göstermesi, modern teknolojiye dayalı tanı sistemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır ^[2]. Günümüzde lazer floresans, optik transillüminasyon, dijital radyografi, konfokal görüntüleme ve yapay zekâ destekli algoritmalar sayesinde çürük teşhisi çok daha objektif ve hassas bir hâle gelmiştir.

Modern tanı tekniklerinin entegre kullanımı, çürüğün yalnızca varlığını değil aynı zamanda lezyonun aktivitesini, ilerleme hızını ve remineralizasyon potansiyelini de değerlendirmeye imkân tanımaktadır ^[3]. Bu bölümde çürük teşhisine yönelik tüm yöntemler hem teknik hem de klinik açıdan sistematik bir şekilde ele alınacaktır.

2. Diş Çürüğünün Tanısında Temel Kavramlar

Diş çürüğünün teşhisinde en önemli noktalardan biri hastalığın multifaktöriyel yapısının anlaşılmasıdır. Çürük, diş yüzeyinde mikrobiyal plak birikimi, karbonhidrat tüketimi, tükürük akışı ve tampon kapasitesi, genetik faktörler ve çevresel etkenlerin birleşimiyle ortaya çıkar ^[4]. Bu nedenle çürük teşhisi yalnızca klinik bir muayene ile sınırlı olmayıp, bireyin risk profilinin değerlendirilmesini de içermelidir.

Demineralizasyon-remineralizasyon dengesi çürüğün patogenezinin temelini oluşturur. Başlangıç mine lezyonları genellikle tebeşirimsi beyaz nokta şeklinde görülür ve bu dönemde doğru teşhis, restoratif işleme gerek kalmadan lezyonun tamamen iyileşmesini sağlayabilir. Ancak yanlış teşhis edilen veya gözden kaçan aktif lezyonlar kısa sürede dentine ilerleyerek geri dönüşü olmayan doku kaybına yol açabilir ^[5].

Çürük teşhisinde lezyon aktivitesinin değerlendirilmesi de son derece önemlidir. Aktif lezyonlar mat, tebeşirimsi ve plak retansiyonuna eğilimli yüzeylerle karakterize iken, inaktif lezyonlar daha parlak ve sert yüzeylere

sahiptir. Modern teknolojiler bu aktivite ayrımını daha objektif hale getirmekte ve tedavi kararlarına doğrudan yansımaktadır.

3. Geleneksel Çürük Teşhis Yöntemleri

3.1 Görsel Muayene

Görsel muayene, çürük teşhisinin temel basamağı olup dentisyonun aydınlatma altında dikkatle incelenmesini içerir. Mine yüzeyindeki renk değişiklikleri, opasiteler, çatlaklar ve çöküntüler klinisyen tarafından değerlendirilir. ICDAS (International Caries Detection and Assessment System) kodlama sisteminin kullanılması, görsel muayenenin daha standart ve bilimsel bir metodolojiye kavuşmasını sağlamıştır ^[6].

ICDAS sistemi, mine ve dentin çürüklerini altı aşamada sınıflandırarak lezyonun derinliğini, aktivitesini ve ilerleme potansiyelini değerlendirmede yüksek güvenilirlik sunar. Bu nedenle günümüzde birçok akademik merkez ve araştırma laboratuvarı tarafından kullanılmaktadır.

3.2 Dokunsal Muayene

Dokunsal muayene yıllardır çürük tespitinde kullanılan bir yöntem olsa da keskin sondanın erken mine lezyonlarını travmatize edebileceği ve mikroçatlaklara neden olarak çürüğün ilerlemesini hızlandırabileceği rapor edilmektedir ^[7]. Bu nedenle modern yaklaşımda sondanın yalnızca yüzey sertliğini hafifçe yoklamak amacıyla kullanılması önerilmektedir.

3.3 Radyografik Değerlendirme

Radyografi özellikle aproksimal çürüklerin tespitinde vazgeçilmez bir yöntemdir. Bite-wing filmler, mine-dentin sınırındaki küçük mineral kayıplarını gösterebilir. Ancak radyografilerin iki boyutlu olması, erken mine lezyonlarında duyarlılığın düşük olması ve iyonizan radyasyon içermesi dezavantaj olarak görülmektedir ^[8].

Bu nedenle radyografi artık tek başına tanı yöntemi olmaktan çıkmış ve diğer modern yöntemlerle desteklenmesi önerilmiştir.

4. Dijital Radyografi ve İleri Görüntüleme Sistemleri

Dijital radyografi, geleneksel filmlere göre daha yüksek kontrast, daha düşük radyasyon ve daha hızlı sonuç sunmaktadır. Sensör teknolojisinin gelişmesiyle birlikte görüntü çözünürlüğü önemli ölçüde artmış, erken lezyonların fark edilmesi kolaylaşmıştır ^[9].

Modern yazılımlar, görüntü üzerinde kontrast artırma, kenar belirleme ve yoğunluk analizleri yaparak klinisyene lezyon hakkında daha detaylı bilgi sunar. Dijital radyografinin yapay zekâ algoritmaları ile kullanılması, radyografik çürük teşhisinde yeni bir dönemin başlangıcı olarak değerlendirilmektedir.

5. Lazer Temelli Çürük Teşhis Sistemleri

5.1 DIAGNOdent (Lazer Floresans Analizi)

DIAGNOdent, çürük lezyonundaki organik bileşenlerin lazer ile uyarılması sonucunda oluşan floresans sinyallerini ölçer. Mine yüzeyindeki kimyasal değişiklikler lazer floresansının artmasına neden olduğundan cihaz erken lezyonların tespitinde yüksek hassasiyet sunar ^[10].

Klinik çalışmalar, DIAGNOdent'in özellikle oklüzal fissür çürüklerinde görsel muayeneye göre daha güvenilir olduğunu göstermiştir. Ancak diş yüzeyindeki plak, renklendirici gıdalar veya pigmentasyon yalancı pozitifliğe neden olabileceğinden ön temizlik önerilir.

5.2 DIAGNOcam (Transillüminasyon)

DIAGNOcam, diş dokusunun ışığı iletme özelliğini kullanarak radyasyon içermeyen bir şekilde çürük tespiti yapar. Near-infrared (NIR) ışıkla dentin ve mine dokularındaki optik farklılıklar analiz edilir ^[11]. Aproksimal çürüklerin erken evrede tespit edilmesinde radyografiye güçlü bir alternatiftir.

6. Optik Çürük Tanı Sistemleri

6.1 Fiber Optik Transillüminasyon (FOTI)

FOTI sistemleri, ışığın diş boyunca geçişini değerlendirir. Çürük bölgelerde ışığın absorbe edilmesi veya kırılması sonucunda koyu alanlar oluşur ve bu bölgeler kolayca tespit edilebilir ^[12]. FOTI özellikle radyografik görüntü alma imkânı olmayan durumlarda önemli bir tanı aracıdır.

6.2 Quantitative Light-Induced Fluorescence (QLF)

QLF, mine dokusundaki mineral kaybını kantitatif olarak ölçen modern bir optik sistemdir. Lezyon alanı, derinliği ve ilerleme hızı matematiksel olarak değerlendirilebilir. Bu yönüyle QLF, hem klinik hem de araştırma ortamlarında çürük aktivite takibinde altın standart hâline gelmiştir ^[13].

7. Elektriksel Direnç Ölçüm Sistemleri (ECM / EIS)

Elektriksel direnç ölçüm sistemleri çürük nedeniyle mine dokusunun porozitesinin artması prensibine dayanır. Yüksek porozite, düşük elektriksel direnç ile ilişkilidir. Bu nedenle ECM cihazları, özellikle başlangıç mine lezyonlarında radyografiden daha yüksek sensitivite gösterebilmektedir ^[14].

Lezyon aktivitesi hakkında bilgi vermesi, bu cihazların koruyucu tedavi planlamasında tercih edilmesine yol açmaktadır.

8. Konfokal ve Dijital Mikroskopi

Konfokal lazer taramalı mikroskopi, mine yüzeyindeki mikroyapısal değişiklikleri üç boyutlu olarak değerlendirme imkânı sunar. Başlangıç

lezyonlarının mineral kaybı, yüzey pürüzlülüğü ve ilerleme potansiyeli bu teknikle yüksek doğrulukla ölçülebilir ^[15]. Araştırma laboratuvarlarında sıklıkla kullanılan bu yöntem, çürük patogenezinin anlaşılmasına önemli katkı sağlamaktadır.

9. Yapay Zekâ Destekli Çürük Teşhisi

9.1 Derin Öğrenme Algoritmaları

Yapay zekâ (AI) özellikle son beş yılda çürük teşhisinde devrim niteliğinde gelişmelere yol açmıştır. CNN ve ANN tabanlı modeller, büyük veri setleri kullanılarak eğitilmekte ve çürük tespitinde klinisyenlerle benzer doğruluk oranlarına ulaşabilmektedir ^[16-20]. AI sistemlerinin özellikle aproksimal çürüklerin tespitinde yüksek performans gösterdiği bildirilmektedir.

9.2 Klinik Fotoğraflarla Çürük Tanısı

AI, sadece radyografilerle değil, intraoral klinik fotoğraflarla da etkili bir tanılama aracı hâline gelmiştir. Renk, doku ve yüzey analizi yapan CNN modelleri, başlangıç lezyonlarının doğru sınıflandırılmasında önemli rol oynamaktadır ^[20].

9.3 Avantajlar ve Sınırlılıklar

Yapay zekâ; operatörden bağımsız değerlendirme, hızlı sonuç ve tekrarlanabilirlik gibi önemli avantajlar sunarken; veri seti kalitesi, cihaz farklılıkları ve etik/regülasyon sorunları gibi sınırlılıklar da mevcuttur.

10. Dijital Biyomarker Tabanlı Sistemler

Tükürük bazlı testler, biyofilm metabolizması ve pH değişimlerini analiz ederek çürük riskini belirlemede kullanılmaktadır. Mikrobiyal flora profili, laktik asit üretimi ve tükürük tampon kapasitesi gibi parametreler dijital platformlarla birleştirilerek daha hassas risk analizleri yapılabilmektedir ^[21].

11. Gelecek Perspektifleri

Diş çürüğü teşhisinde geleceğe yönelik gelişmeler, dijitalleşme, yapay zekâ, biyosensör teknolojileri ve nanoteknoloji alanındaki ilerlemelerle paralel olarak hızla şekillenmektedir. Tanısal süreçler klasik yöntemlerin ötesine geçerek daha hassas, objektif, hızlı ve kişiselleştirilmiş bir boyut kazanmıştır ^[22].

Önümüzdeki dönemde çürük tanısında radyasyonsuz görüntüleme teknolojilerinin ön plana çıkması beklenmektedir. Near-infrared (NIR), transillüminasyon ve QLF tabanlı sistemlerin daha ekonomik ve taşınabilir hâle gelmesi, özellikle çocuk diş hekimliği ve toplum ağız sağlığı taramalarında yaygın kullanım sağlayacaktır ^[11, 13].

Yapay zekâ destekli derin öğrenme algoritmalarının (CNN, ANN) gelişimi ise çürük teşhisinde devrim niteliğindedir. Günümüzde bile pek çok çalışmada yapay zekânın klinisyenlerle benzer doğrulukta sonuçlar elde ettiği gösterilmiştir ^[16-20].

Gelecekte bu sistemlerin yalnızca çürük tespitinde değil, çürük riskinin uzun vadeli tahmini, lezyon aktivitesinin sınıflandırılması ve tedavinin etkinlik takibi gibi çok yönlü fonksiyonlarda kullanılması öngörülmektedir ^[10, 14].

Tükürük ve plak biyokimyasını analiz eden nanoteknoloji temelli biyosensörlerin gelişimi, gerçek zamanlı çürük risk değerlendirmesine olanak sağlayacaktır. Bu sensörlerin ağız içi apareylere ve şeffaf plaklara entegre edilmesi ile 24 saatlik çürük aktivitesi izlenebilir hâle gelebilir ^[21].

Ayrıca yüksek çözünürlüklü 3D intraoral tarayıcıların mine yüzeyindeki mikroyapısal değişiklikleri yıllık karşılaştırmalarla takip etme potansiyeli, başlangıç lezyonlarının non-invaziv izlenmesini mümkün kılacaktır ^[15].

Geleceğin çürük teşhis sistemleri, kişiselleştirilmiş ağız sağlığı yönetimi üzerine kurulacaktır. Mikrobiyota analizi, tükürük bileşenleri, genetik faktörler, dijital risk modelleri ve yapay zekâ bir araya getirilerek bireye özel çürük risk profili oluşturulabilecektir ^[3, 7].

Bu gelişmeler, tanı doğruluğunu artırmanın ötesinde, toplum ağız sağlığını iyileştirme, maliyetleri azaltma ve koruyucu diş hekimliği uygulamalarını güçlendirme potansiyeline sahiptir ^[5].

12. Sonuç

Diş çürüğü, prevalansı yüksek ve yaşam kalitesini etkileyen en önemli oral hastalıklardan biridir. Bu nedenle erken ve doğru teşhis, doku kaybını en aza indirmek, tedavi maliyetlerini azaltmak ve koruyucu diş hekimliği yaklaşımını güçlendirmek açısından kritik bir role sahiptir ^[4, 6].

Geleneksel tanı yöntemleri uzun yıllardır klinik uygulamanın temelini oluştursa da modern teknolojilerin gelişmesiyle birlikte çürük tanısında daha objektif ve tekrarlanabilir yaklaşımlar mümkün olmuştur.

Lazer floresans analizleri (DIAGNOdent), optik transillüminasyon (DIAGNOcam), QLF, dijital radyografi, elektriksel direnç ölçümü ve konfokal görüntüleme gibi yöntemler, çürük teşhisinde önemli avantajlar sağlayarak klinik karar süreçlerine büyük katkı sunmaktadır ^[10-15].

Bu yöntemler sayesinde mine ve dentin dokularındaki erken mineral kayıpları daha doğru şekilde saptanmakta; lezyon aktivitesi ve ilerleme hızı daha güvenilir bir şekilde değerlendirilebilmektedir.

Yapay zekâ (AI) temelli derin öğrenme modelleri ise çürük teşhisinin geleceğini şekillendiren en önemli yeniliklerden biridir. CNN tabanlı algoritmaların radyografik görüntülerde yüksek doğruluk oranlarıyla çürük

tespiti yapabildiği; klinik fotoğraflardan bile başlangıç lezyonlarını sınıflandırabildiği birçok çalışmada gösterilmiştir ^[16-20].

Çürük tanısında geleceğın yaklaşımı; multimodal tanı sistemleri, kişiselleştirilmiş risk analizi, radyasyonsuz dijital teknolojiler, biyosensörler, 3D dijital yüzey analizleri ve yapay zekâ entegrasyonu üzerine kurulacaktır ^[1,22].

Bu gelişmelerin bir araya gelmesiyle çürük insidansının azaltılması, toplum ağız sağlığının iyileştirilmesi ve minimal invaziv tedavi felsefesinin yaygınlaşması mümkün olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Pitts, N. B., Twetman, S., Fisher, J., & Marsh, P. D. (2021). Understanding dental caries as a non-communicable disease. *British dental journal*, 231(12), 749–753. <https://doi.org/10.1038/s41415-021-3775-4>
2. Featherstone J. D. (2008). Dental caries: a dynamic disease process. *Australian dental journal*, 53(3), 286–291.
3. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2008.00064.x>
4. Selwitz, R. H., Ismail, A. I., & Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *Lancet (London, England)*, 369(9555), 51–59.
5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60031-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60031-2)
6. Kidd, E. A., & Fejerskov, O. (2004). What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. *Journal of dental research*, 83 Spec No C, C35–C38. <https://doi.org/10.1177/154405910408301s07>.
7. Ekstrand, K. R., Zero, D. T., Martignon, S., & Pitts, N. B. (2009). Lesion activity assessment. *Monographs in oral science*, 21, 63–90. <https://doi.org/10.1159/000224213>
8. Gugnani N, Pandit IK, Srivastava N, Gupta M, Sharma M. International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): A New Concept. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2011 May-Aug;4(2):93-100.
9. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1089. Epub 2010 Apr 15. PMID: 27672245; PMCID: PMC5030492.
10. Zandoná, A. F., & Zero, D. T. (2006). Diagnostic tools for early caries detection. *Journal of the American Dental Association* (1939), 137(12), 1675–1730.
11. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0113>
12. Wenzel A. (2004). Bitewing and digital bitewing radiography for detection of caries lesions. *Journal of dental research*, 83 Spec No C, C72–C75.
13. <https://doi.org/10.1177/154405910408301s14>
14. Haak, R., Wicht, M. J., & Noack, M. J. (2001). Conventional, digital and contrast-enhanced bitewing radiographs in the decision to restore approximal carious lesions. *Caries research*, 35(3), 193–199.
15. <https://doi.org/10.1159/000047455>
16. Lussi, A., & Hellwig, E. (2006). Performance of a new laser fluorescence device for the detection of occlusal caries in vitro. *Journal of dentistry*, 34(7), 467–471. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2005.11.002>

17. Sürme, K., Kara, N. B., & Yilmaz, Y. (2020). *In Vitro* Evaluation of Occlusal Caries Detection Methods in Primary and Permanent Teeth: A Comparison of CarieScan PRO, DIAGNOdent Pen, and DIAGNOcam Methods. *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*, 38(2), 105–111.
18. <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4686>
19. Bader, J. D., & Shugars, D. A. (2004). A systematic review of the performance of a laser fluorescence device for detecting caries. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 135(10), 1413–1426.
20. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2004.0051>
21. van der Veen, M. H., & de Josselin de Jong, E. (2000). Application of quantitative light-induced fluorescence for assessing early caries lesions. *Monographs in oral science*, 17, 144–162. <https://doi.org/10.1159/000061639>
22. Huysmans, M. C., Longbottom, C., & Pitts, N. (1998). Electrical methods in occlusal caries diagnosis: An in vitro comparison with visual inspection and bite-wing radiography. *Caries research*, 32(5), 324–329. <https://doi.org/10.1159/000016467>
23. Fontana, M., & Gonzalez-Cabezas, C. (2012). Minimal intervention dentistry: part 2. Caries risk assessment in adults. *British dental journal*, 213(9), 447–451. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2012.1008>
24. Schwendicke, F., Golla, T., Dreher, M., & Krois, J. (2019). Convolutional neural networks for dental image diagnostics: A scoping review. *Journal of dentistry*, 91, 103226. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.103226>
25. Tuzoff, D. V., Tuzova, L. N., Bornstein, M. M., Krasnov, A. S., Kharchenko, M. A., Nikolenko, S. I., Sveshnikov, M. M., & Bednenko, G. B. (2019). Tooth detection and numbering in panoramic radiographs using convolutional neural networks. *Dento maxillo facial radiology*, 48(4), 20180051. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20180051>
26. Lee, J. H., Kim, D. H., Jeong, S. N., & Choi, S. H. (2018). Detection and diagnosis of dental caries using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. *Journal of dentistry*, 77, 106–111.
27. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.07.015>
28. Moutselos, K., Berdouses, E., Oulis, C., & Maglogiannis, I. (2019). Recognizing Occlusal Caries in Dental Intraoral Images Using Deep Learning. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2019*, 1617–1620. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8856553>

29. Frenkel, E., Neumayr, J., Schwarzmaier, J., Kessler, A., Ammar, N., Schwendicke, F., Kühnisch, J., & Dujic, H. (2024). Caries Detection and Classification in Photographs Using an Artificial Intelligence-Based Model- An External Validation Study. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 14(20), 2281.
30. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14202281>
31. Takahashi, N., & Nyvad, B. (2016). Ecological Hypothesis of Dentin and Root Caries. *Caries research*, 50(4), 422–431. <https://doi.org/10.1159/000447309>
32. Tenuta LMA. The Future of Caries Research. *Caries Res.* 2025;59(2):85-86. doi: 10.1159/000545156. Epub 2025 Mar 7. PMID: 40058352; PMCID: PMC11975314.

BÖLÜM 33

DNA Hasarı Onarım Mekanizmaları

Seyda Secgin¹ & Mehmet Kara²

¹ Arş. Gör., Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük, Türkiye, ORCID ID: 0000-0003-4448-5129

² Dr. Öğr. Üyesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük, Türkiye, ORCID ID: 0000-0002-4287-5433

1. Giriş

Canlıların özelliklerini belirleyen genetik bilgilerin taşınması ve aktarılmasında görev alan deoksiriboz nükleik asit (DNA) biyomoleküldür. Yapısında adenin, guanin, sitozin, timin bazları, şeker ve fosfatlardan oluşan çift sarmallı bileşiktir. Canlı organizmada hücresel süreçler işlerken birtakım faktörler tarafından maruziyete uğrarlar. İç ve dış faktörlerin (nitroz asit, noniyonize UV, yüksek enerjili iyonize radyasyon) sebep olduğu bu maruziyetler sonucu DNA etkilendiğinde hasar önleme ve onarılma mekanizmaları devreye girer (Ferrier 2017; Martin, Hamilton, and Schilder 2008).

DNA tamir sürecindeki bozukluklar organizmaya ait genom kararlığı açısından oldukça önemlidir. DNA kodlama dizinindeki değişiklik meydana geldiğinde programlı hücre ölümleri, mutasyonlar meydana gelir. Hücre proliferasyonun kontrolünün kaybedildiği hücrelerde çeşitli kanser türleri oluşmaktadır (Ferrier 2017). Ancak hücrelerin DNA tamir mekanizmaları oldukça iyi çalışırlar. Oluşan hasarın tanımlanması, restrikte edilmesi ya da uzaklaştırılması, zincirde oluşan boşluğun kardeş zincirden kalıp olarak doldurulması gibi birçok tamir sistemiyle süreç ilerler (Iyama and Wilson 2013).

Meydana gelen gen mutasyonu ve kanserin, DNA'ya işlenmesiyle o organizmada sabit kalmamakla birlikte nesilden nesile aktarılma durumunu ortaya çıkarır. Örneğin BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar meme kanserinde ailesel (kalıtsal) özellik ortaya koyar. Ayrıca BRCA genindeki gibi bazı mutasyonlarda otozomal dominantlık görülür. BRCA mutasyonuna sahip bir aile ferдинin çocuğuna bu genin aktarılması olasılığı %50'dir (Ferrier 2017; Iyama and Wilson 2013; Martin et al. 2008).

2. DNA Moleküler Tamir Mekanizmaları

Hücrede DNA, uyumsuzluk onarımı (MMR; Mismatch Repair), nükleotid eksizyon (kesip-çıkarma) onarımı, baz eksizyon onarımı, çift zincir kırık onarımı ve doğrudan onarım yoluyla tamir edilmektedir (Martin et al. 2008).

2.1. Uyumsuzluk (Yanlış Eşleşme/MMR) Onarımı

DNA replikasyonu esnasında DNA polimeraz tarafından yanlış baz eşleşmesi olabilmektedir. MMR sistemi, yeni sentezlenmiş iplikteki hatalı baz eşleşmesi tanımlanarak o bölgedeki yanlış nükleotiti çıkarır ve yerine karşı ipliğe göre doğru nükleotidi yerleştirir. Bu sistemde Mut proteinleri görev alır (Ferrier 2017; Martin et al. 2008). MMR sisteminde ilk olarak yanlış yerleşmiş baz ya da bazların saptanıp zincir ayırt edilir. Bakterilerde ayırt etme metilasyonla gerçekleşirken ökaryotlarda durum daha karmaşıktır ve henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Bakterilerde her bin nükleotide bir GATC dizileri yer alır ve

adenin (A) bazı DNA adenin metilazla (DAM) metillenir. Bu metillenme olayı replikasyondan hemen sonra gerçekleşmez ve yeni iplik hala tam metillenmiş olmaz. MutH proteini bu metilasyonu tamamlanmamış ipliği tanır ve bu şekilde hatalı yeri kesmeye yönelir. Yönlendirmede de MutS ve MutL kompleksleri görev alır. Ökaryotlarda ise replikasyon sırasında yeni iplikteki serbest uçlar, çentik (nicks), replikasyon çatalına yakınlık gibi henüz net aydınlatılmamış durumlarla bu ayırım yapıldığı düşünülmektedir (Ferrier 2017; Hsieh 2001; Kunkel and Erie 2005).

Yanlış eşleşmiş bölge tanımlandıktan sonra endonükleaz aktivitesiyle (MLH1-PMS2) kesilir. DNA helikaz I sarmalı açar ve ekzonükleazlarla o bölgeyi çıkarıp, uzaklaştırır (Marti, Kunz, and Fleck 2002). Ayrıca bu esnada 5' ve 3' uçlarındaki nükleotitlerde çıkarılır. Kalıp kardeş ipliğe göre uygun baz DNA polimeraz III ile doldurulur. Ardından DNA ligaz ise yeni sentezlenin ucu kapatarak onarımı tamamlar (Ferrier 2017; Kunkel and Erie 2005).

İnsanlarda MMR sisteminde görevli proteinlerdeki mutasyonlar, herediter nonpolipöz kolorektal karsinom (HNPCC/Lynch sendromu) ile ilişkilidir. Ayrıca tüm kolon kanserlerinin %5'de MMR proteinlerindeki mutasyonlardan kaynaklandığı bilinmektedir (Marti et al. 2002).

2.2. Nükleotit Eksizyon (Kesip-Çıkarma/NER) Onarımı

Nükleotid eksizyon onarımı, DNA'nın heliks sarmal yapısını değiştiren ve DNA replikasyonu ve transkripsiyonunu engelleyen DNA lezyonlarını onaran oldukça korunmuş bir DNA onarım yoludur. MMR sisteminde olduğu gibi hasar bölgesinin tanınması, kesip-çıkarılması için kompleks oluşması gerekir. İkisi arasındaki fark MMR'de hasarlı baz kesip çıkarılırken NER'de hasarlı nükleotid bölgesi, yaklaşık 30 nükleotitlik bir bölgeyi çevreleyen kısım çıkarılır (Ferrier 2017).

UV ışınlarına maruz kalan veya güçlü kimyasal maruziyetinde hücrelerde genellikle timin (T) olmak üzere pirimidin dimer yapısı oluşur. Bu dimerler arasındaki bağlar kovalent bağlardır ve bu bağlar DNA polimerazın replikasyonun devam etmesi için ilerlemesine izin vermezler. Ayrıca (6-4) fotoürün, benzo[a]piren-guanin adüktü, asetilaminofluoren-guanin (AAF-G) ve sisplatin-d(GpG) diadüktü gibi hacimli DNA adüktleri için birincil DNA onarım sistemidir. UV spesifik endonükleaz dimer bölgelerini ve bölgenin 5'-3' uçlarını zincirden çıkarır. Yani dimeri saran kısa bir oligonükleotit çıkarılır ve burada boşluk oluşur. Bu boşluk DNA polimeraz I ve DNA ligaz kullanılarak doldurulur (Sancar and Reardon 2004; Ferrier 2017; Moreno, Olthof, and Svestrup 2023).

Ökaryot ve bakterilerde NER aynı stratejiyle çalışır fakat yine de farklılıklar mevcuttur. Ökaryotlarda hasar bölgesinin nerde olduğuna göre global genom

tamiri (GGR) veya transkripsiyonla bağlantılı tamir (TCR) ile çalışır. GGR genomun genel yapısının korunmasında aktif olmayan genlerdeki veya transkripsiyon yapılmayan bölgelerdeki hasarların sürekli tarar ve onarır. Sentrin 2 ve XPC-RAD23B protein kompleksleriyle DNA sarmalındaki bükülme yani yapısal bozukluk saptanarak hasarlı bölgeye bağlanır. Hasarlı bölgede replikasyonun engellenmesiyle RNA polimeraz II durur (Moreno et al. 2023; Zhang, Yin, and Hu 2022). Bu durum hasar sensörü görevi yaparak TCR'yi tetikler ve gen ekspresyonunda kesintiye uğramadan hasarın tanınmasını sağlar. Tanınmadan sonra büyük bir transkripsiyon faktörü kompleksi olan TFIIH görev alır. Yapısında bulunan XPB ve XPD helikazları ATP kullanarak sarmal yapıyı açar. Açılan sarmalın 3' ucudaki kısmındaki bölümü XPG keser ve 5' ucundaki kısmındaki omurgayı da XPF/ERCC1 keser. Ökaryotlardaki yaklaşık 30 nükleotitlik hasarlı nükleotidi içeren kısmın serbest kalması bu iki kesim ile olur. Boş kalan yeni iplikteki kısım DNA polimeraz ve DNA ligaz ile doldurulur (Zhang et al. 2022).

DNA tamir sistemindeki NER sisteminde görev alan proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar ciddi hastalıklara sebep olabilmektedir. NER kusurları Kseroderma pigmentosum (XP), Cockayne sendromu (CS), ultraviyole duyarlılık sendromu (UV) ve trikotiyodistrofi gibi çeşitli otozomal resesif geçişlik hastalıklardır (Schärer 2013).

Filtre edilmemiş güneş ışığında UV maruziyeti sonucu insan cildinde dermositlerde pirimidin dimerleri oluşabilir. XP, NER sistemindeki herhangi bir proteindeki mutasyonu sonucu hasarlı DNA onarılmaz ve hasarlı DNA birikimi sonucu deride çeşitli cilt kanseri formu birikmektedir. Tek bir klinik bulgu veya fenotip/genotip ile bu hastalık sınıflandırılmaz. Çünkü farklı proteinlerdeki mutasyonlardan dolayı farklı tipteki formları görülmektedir (Krasikova, Rechkunova, and Lavrik 2021; Schärer 2013).

Cockayne sendromu (CS) özellikle TCR yolundaki proteinlerdeki mutasyondan kaynaklıdır. Klinikte hastaların semptomları arasında gelişim geriliği ve erken yaşlanma belirtileri görülür (Krasikova et al. 2021; Sancar and Reardon 2004).

XP ve CS hastalarında benzer güneş ışığı hassasiyeti, niteliksel farklılıklarla beraber ilerleyici nörodejenerasyon durumu görülür. Nöronlar yüksek metabolik yüke sahip ve doğal olarak fazla enerji harcayan hücrelerdir. Enerji üretimi-tüketimi sonucunda ise genomik ve mitokondriyal DNA'da oksidasyona yol açabilecek reaktif oksijen türleri oluşur. NER'in oksidatif DNA hasarı kusurlarını onardığı kabul edilir. NER'deki mutasyonların onarım eksikliğine sebep olmasından dolayı XP 'deki nörodejenerasyon kusurlarının nedeni olduğu düşünülmektedir (Krasikova et al. 2021; Kusakabe et al. 2019).

2.3. Baz eksizyon (Kesip-Çıkarma (BER) Onarımı

DNA replikasyonunda kullanılan bazların deaminasyonlar, depurinasyonlar, çok sayıda oksidatif hasar ve alkilasyonlar sonucu değişmesinde BER endojen DNA hasarını onarır. Sarmal bozulmayan baz lezyonlarını onaran temel bir hücresel mekanizmadır. Bu sistem beş basamaklı enzimatik yolla onarım gerçekleştirir ve sistem prokaryot ve ökaryotta oldukça korunmuştur (Wallace, Murphy, and Sweasy 2012).

BER'deki ilk basamak DNA glikozilaz tarafından hasarlı basın tanınması ve N-glikozil bağının kesilmesidir. Geride apuritik endonükleaz (APE1) tarafından tanınan abazik bir bölge kalır. Bu bölgenin 5'ucundaki omurgayı APE keser ve DNA polimeraz β 'nin (Pol β) liaz aktivitesi tarafından çıkarılır. Çentik ise XRCC1, BER için enzimatik olmayan bir iskele proteini tarafından DNA ligazla birlikte kapatılır (Kim et al. 2025; Wallace et al. 2012).

Hücre prekürsörlerinde ortaya çıkan nitröz asitler, adenin (hipoksantin), deamine sitozin ve guanin (ksantin) şeklinde farklılaşmalar yapabilirler. Bir başka örnek dimetilsülfatlar adenin bazını metilleyebilirler veya dTTP yerine dUTP'nin kullanıldığı uygunsuz durumlarda DNA'daki urasil bazı tanınır ve çıkarılır. Yaklaşık olarak bir günde bir hücrede 10000 pürin bazının bu şekilde kaybedildiği düşünülmektedir. BER sistemi bu kayıp veya değişimleri düzeltmektedir (Ferrier 2017). Ayrıca tek zincir kırıklarını da BER onarır (Kim et al. 2025).

Kanser hücreleri kemoterapötiklerin ve radyasyon tedavilerinin etkilerine direnmek için BER onarıma mekanizmasını kullanır. Yani karşılaşılan durum kemoterapiye bir dirençtir. Terapötik etki için bu dirence odaklanılır. BER proteinlerinin aşırı ifade düzeyi direnç için bir göstergedir (Kim et al. 2025). XRCC1 genindeki genler, radyoterapi toksisitesi için potansiyel öngörücü belirteçler olarak araştırılmıştır. Belirsiz araştırma sonuçlarına rağmen, XRCC1 akciğer kanserinde değerli bir biyobelirteç ve prognostik bir gösterge olarak hizmet edebileceği bildirilmiştir (Gossage et al. 2012).

2.4. Çift Zincir Kırık Onarımı (DSB)

DNA sarmalının endojen veya eksojen sebeplerden dolayı genetik bütünlüğün bozulmasıyla oluşan kromozom kırıklardır. DNA hasarları içerisinde en tehlikeli hasar olarak bilinir. İyonize radyasyon, kemoterapötikler (örn. Doksorubisin), genotoksik bileşenler ve oksidatif serbest radikaller (mayotik rekombinasyon, DNA tamiri sırasında replikasyon çatalının çökmesi) çift zincir kırıklarına sebep olabilmektedir. Çift zincir kırıklığı onarılmadığı takdirde, mutasyonlar, genom bütünlüğünün bozulması, onkogen aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, hücre döngüsünün duraklatılması, hücre yaşlanması ve hücre

ölüme sebep olabilen zararlı DNA hasarları oluşur (Chapman, Taylor, and Boulton 2012; Chiolo et al. 2025) DSB'lerin onarımı, kromozomal parçalanma, translokasyon ve delesyonları önlemek için büyük önem taşır (Chiolo et al. 2025).

DSB onarımı iki yolla gerçekleşir.

-Homolog Olmayan Uç Birleştirme (Non-Homologous End Joining- NHEJ):

- Homolog Rekombinasyon (Homologous Recombination- HR)

İki yolda çok farklı işlemektedir ve farklı proteinler görev almaktadır. NHEJ kırık uçları bir araya getiren ve birleştiren memelilerde baskın DBS onarım yoludur (Wei et al. 2012). Hücre döngüsünün G1 fazında aktiftir. Ku protein kompleksinin (Ku70-Ku80) DSB uçlarını tanır (kör veya kısa tek zincirli DNA (ssDNA) çıkıntılarına sahip DNA uçlarına yüksek afinite gösterir) ve DNA'ya bağımlı protein kinaz katalitik alt birim (DNA-PKcs) aktivitesi başlar. DNA-PKcs kırık uçları bağlamadan önce Nükleaz Artemisi aktive eder. Boşlukların dolması için DNA replikasyonu gerçekleşir ve uç birleştirme işlemi XLF ile iş birliği içinde DNA ligaz IV (LIG4) ve ilişkili faktörleri XRCC4–LIG4 tarafından gerçekleştirilir (Burma, Chen, and Chen 2006; Chapman et al. 2012). Ancak bu yolda bir miktar DNA kaybedilir. Bundan dolayı hataya açık ve mutajeniktir. Bu onarım sistemindeki hatalar immün yetmezlik sendromları ve kanser oluşumuna yatkın hale getirir (Kusakabe et al. 2019).

HR, kırılan ipliğin hasarsız bir homolog DNA şablonunu kullanarak yani kardeş kromatiti bir kalıp olarak kullanarak onarımıdır. Birden fazla protein ve enzim kompleksinin iş birliği içerisinde yürüttüğü bir mekanizmadır. Genellikle hücre bölünmesinin S, G2 fazında gerçekleşir (Iyama and Wilson 2013). HR'de ilk olarak MRN kompleksleri tarafından DSN tanınır. MRN; MRE11, RAD51 ve Nijmegen kırılma sendromu 1 (NBS1) proteinlerinden oluşan bir komplekstir. Kompleks sensör gibi görev alır. Lezyonun etrafında DNA'ya bağlanır ve o kırık bölgeyi (5'-3' üne doğru, CtIP ve EXO1 gibi nükleaz ve hekliaz enzimleri) keser. Bu kırık uçlarda uzun tek iplikli DNA kuyruklarının oluşmasına sebep olur (3' ucu serbest kalır). Replikasyon proteini A (RPA) bu tek uzun ipliğe (ssDNA) bağlanır. Ardından BRCA2 tarafından DNA'ya yüklenmiş olan rekombinaz RAD51 (iplik değişim proteini) aracılığı ile DNA'dan çıkartılır ve RAD51-DNA filamenti (18 nükleotit) oluşur. RAD51-DNA filamenti hasarsız kardeş kromatit üzerindeki homolog bölgeyi arar. Ve ardından oraya göç eder. Boş bu bölgedeki boş olan 3' ucu primer görevi görerek DNA replikasyonu yapar (Rad51 dsDNA'dan ayrılarak DNA sentezi için gerekli olan 3'-OH'yi açığa çıkarır) ve DNA polimeraz zinciri uzatır. Yeni oluşan zincir göç ettiği kalıptan uzaklaşır ve ligasyon süreci ile onarım tamamlanır (Chiolo et al. 2025; Kusakabe et al. 2019).

Ataksi telenjektazi mutataz geni, DSB'leri tanıma ve sinyal görevi gören serin/treonin kinazdır. p53, BRCA1 gibi DNA onarım proteinlerini uyaran ve hücre döngüsünü durduran bir görevi vardır. Bu proteindeki mutasyon HR onarımını sekteye uğratar ve beyin hasarı, immün sistemde yetmezlik oluşur. Serebral atrofi, telenjektazi (kılcal damar genişlemesi), lenfoma ve lösemiye yatkınlık durumu artar. HR'deki kusurlar ssDNA bağlayıcı protein poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörlerine karşı oldukça hassasiyet kazandırır. Buda BRCA geni bağlantılı kanserlerde (over ve meme kanseri) PARP inhibitörleriyle kanser tedavisi uygulanması klinik açıdan önemlidir (Chiolo et al. 2025; Krejci et al. 2012; Scully et al. 2019).

Kaynakça

- Burma, Sandeep, Benjamin P. C. Chen, and David J. Chen. 2006. "Role of Non-Homologous End Joining (NHEJ) in Maintaining Genomic Integrity." *DNA Repair* 5(9–10):1042–48. doi:10.1016/j.dnarep.2006.05.026.
- Chapman, J. Ross, Martin R. G. Taylor, and Simon J. Boulton. 2012. "Playing the End Game: DNA Double-Strand Break Repair Pathway Choice." *Molecular Cell* 47(4):497–510. doi:10.1016/j.molcel.2012.07.029.
- Chiolo, Irene, Matthias Altmeyer, Gaëlle Legube, and Karim Mekhail. 2025. "Nuclear and Genome Dynamics Underlying DNA Double-Strand Break Repair." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 26(7):538–57. doi:10.1038/s41580-025-00828-1.
- Ferrier, Denise R. 2017. *Biochemistry*. Seventh edition, international edition. Lippincott Illustrated Reviews. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Gossage, Lucy, Christina Perry, Rachel Abbotts, and Srinivasan Madhusudan. 2012. "Base Excision Repair Factors Are Promising Prognostic and Predictive Markers in Cancer." *Current Molecular Pharmacology* 5(1):115–24. doi:10.2174/1874467211205010115.
- Hsieh, Peggy. 2001. "Molecular Mechanisms of DNA Mismatch Repair." *Mutation Research/DNA Repair* 486(2):71–87. doi:10.1016/S0921-8777(01)00088-X.
- Iyama, Teruaki, and David M. Wilson. 2013. "DNA Repair Mechanisms in Dividing and Non-Dividing Cells." *DNA Repair* 12(8):620–36. doi:10.1016/j.dnarep.2013.04.015.
- Kim, Jeongeun, Su-Jin Kang, Nayoon Jo, Seung-Jin Kim, and Sunbok Jang. 2025. "Cancer Prognosis Using Base Excision Repair Genes." *Molecules and Cells* 48(2):100186. doi:10.1016/j.mocell.2025.100186.
- Krasikova, Yuliya, Nadejda Rechkunova, and Olga Lavrik. 2021. "Nucleotide Excision Repair: From Molecular Defects to Neurological Abnormalities." *International Journal of Molecular Sciences* 22(12):6220. doi:10.3390/ijms22126220.
- Krejci, Lumir, Veronika Altmannova, Mario Spirek, and Xiaolan Zhao. 2012. "Homologous Recombination and Its Regulation." *Nucleic Acids Research* 40(13):5795–5818. doi:10.1093/nar/gks270.
- Kunkel, Thomas A., and Dorothy A. Erie. 2005. "DNA Mismatch Repair." *Annual Review of Biochemistry* 74:681–710. doi:10.1146/annurev.biochem.74.082803.133243.
- Kusakabe, Masayuki, Yuki Onishi, Haruto Tada, Fumika Kurihara, Kanako Kusao, Mari Furukawa, Shigenori Iwai, Masayuki Yokoi, Wataru Sakai, and Kaoru Sugasawa. 2019. "Mechanism and Regulation of DNA Damage Recognition

- in Nucleotide Excision Repair.” *Genes and Environment* 41(1):2. doi:10.1186/s41021-019-0119-6.
- Marti, Thomas M., Christophe Kunz, and Oliver Fleck. 2002. “DNA Mismatch Repair and Mutation Avoidance Pathways.” *Journal of Cellular Physiology* 191(1):28–41. doi:10.1002/jcp.10077.
- Martin, Lainie P., Thomas C. Hamilton, and Russell J. Schilder. 2008. “Platinum Resistance: The Role of DNA Repair Pathways.” *Clinical Cancer Research* 14(5):1291–95. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-2238.
- Moreno, Nicolás Nieto, Anouk M. Olthof, and Jesper Q. Svejstrup. 2023. “Transcription-Coupled Nucleotide Excision Repair and the Transcriptional Response to UV-Induced DNA Damage.” *Annual Review of Biochemistry* 92(Volume 92, 2023):81–113. doi:10.1146/annurev-biochem-052621-091205.
- Sancar, Aziz, and Joyce T. Reardon. 2004. “Nucleotide Excision Repair in E. Coli and Man.” Pp. 43–71 in *Advances in Protein Chemistry*. Vol. 69. Elsevier.
- Schärer, Orlando D. 2013. “Nucleotide Excision Repair in Eukaryotes.” *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 5(10):a012609. doi:10.1101/cshperspect.a012609.
- Scully, Ralph, Arvind Panday, Rajula Elango, and Nicholas A. Willis. 2019. “DNA Double-Strand Break Repair-Pathway Choice in Somatic Mammalian Cells.” *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 20(11):698–714. doi:10.1038/s41580-019-0152-0.
- Wallace, Susan S., Drew L. Murphy, and Joann B. Sweasy. 2012. “Base Excision Repair and Cancer.” *Cancer Letters* 327(1):73–89. doi:10.1016/j.canlet.2011.12.038.
- Wei, Wei, Zhaoqing Ba, Min Gao, Yang Wu, Yanting Ma, Simon Amiard, Charles I. White, Jannie Michaela Rendtlew Danielsen, Yun-Gui Yang, and Yijun Qi. 2012. “A Role for Small RNAs in DNA Double-Strand Break Repair.” *Cell* 149(1):101–12. doi:10.1016/j.cell.2012.03.002.
- Zhang, Xiping, Mengdie Yin, and Jinchuan Hu. 2022. “Nucleotide Excision Repair: A Versatile and Smart Toolkit.” *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 54(6):807–19. doi:10.3724/abbs.2022054.

BÖLÜM 34

Kadınlarda Üriner İnkontinans: Güncel Tedaviler ve Hemşirelik Yaklaşımları

Aysun Badem¹ & Hatice İspir²

1.GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen üriner inkontinans; 2002 yılında Uluslararası Kontinans Topluluğu (International Continence Society–ICS) tarafından miktarı önemsenmeksizin idrar kaçırma durumu olarak tanımlanmıştır (Özkan, Aydın & ark., 2019). Üriner inkontinansın tanımlanabilmesi için son 12 ay içinde idrar kaçırmanın ya da son 1 ay içinde birden fazla idrar kaçırma varlığı gerekmektedir (Boylu & Dağlar, 2019). Bu durumun gelişiminde menopoza, obstetrik öykü, yaş, cinsiyet, obezite, histerektomi ve üriner sistem enfeksiyonları gibi birçok risk faktörü rol oynamaktadır (Öz & Altay, 2017). Gelişmekte olan ülkelerde pelvik organ prolapsusu prevalansı yaklaşık %20, üriner inkontinans prevalansı %30 ve fekal inkontinans prevalansı ise %7 civarındadır ve en sık görülen ürojinekolojik problemin üriner inkontinans olduğu belirtilmektedir (Yıldız & Turan, 2021).

Uluslararası Kontinans Topluluğu (ICI), 1998’den bu yana üriner inkontinansın tanı ve tedavisine yönelik rehberler geliştirmektedir ve bu rehberler zaman içinde cerrahi, farmakolojik ve pelvik taban bozukluklarını kapsayacak şekilde genişletilmiştir. ICI algoritmaları daha sonra Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından temel alınmış ve EAU’ nun 2001’ de yayımladığı inkontinans kılavuzları düzenli olarak güncellenmiştir. Kanada Üroloji Derneği (CUA) ise 2005’ten itibaren inkontinans ve aşırı aktif mesane için kendi ulusal rehberlerini oluşturmuştur. Bu kuruluşlar tarafından yayımlanan rehberler, inkontinans yönetiminde uluslararası standartları şekillendirmektedir (Akdemir & Aslan, 2021).

Üriner inkontinans kadınlarda erkeklere oranla 2–5 kat daha fazla görülmekte olup, dünyada kadınların yaklaşık üçte birinde, Türkiye’de ise %20–68,8 oranlarında bildirilmektedir (Yıldız & Turan, 2021). Cinsiyete göre incelendiğinde, erkeklerde üriner inkontinans prevalansı ABD’de %44,9, İngiltere’de %50,5 ve İsveç’te %39,4 olarak saptanırken; kadınlarda bu oranların ABD’de %67, İngiltere’de %69 ve İsveç’te %67,1 olduğu görülmüştür. Türkiye’de 65 yaş üstü bireylerde yapılan bir çalışmada ise üriner inkontinans prevalansı erkeklerde %21,5, kadınlarda ise %55,1 olarak bulunmuştur (Öz & Altay, 2017). Üriner inkontinans oldukça sık görülen bir toplum sorunu olmasına rağmen prevalansı kesin olarak belirlenememektedir. Bunun başlıca nedenleri arasında, birçok kadının durumu yaşlanmaya bağlı doğal bir süreç olarak değerlendirmesi, sağlık kuruluşuna başvurmaktan utanması ya da toplumsal yargılanma kaygısı nedeniyle şikâyetini dile getirmemesi yer almaktadır. Bu tür nedenlere bağlı olarak inkontinans sıklığı tam olarak ortaya konulamadığından, sorun giderek büyüyen önemli bir halk sağlığı problemi hâline gelmektedir (Yıldız & Turan, 2021).

Yaşla birlikte üriner inkontinans riski artmaktadır. Adölesanlarda üriner inkontinans oranı %1 düzeyindeyken, orta yaşlı kadınlarda bu oran %42,2'ye yükselmekte ve yaş ilerledikçe artış devam etmektedir (Buran & Gerçek, 2019). Yaşlanmaya bağlı olarak menopozun etkisiyle pelvik bağ dokularının güçsüzleşmesi ve diğer risk faktörlerinin eklenmesi, üriner inkontinansın daha sık görülmesine yol açmaktadır. Terzi ve arkadaşlarının çalışmasında, kadınlarda 18–40 yaş aralığında üriner inkontinans prevalansı %22,3 iken 40 yaş üzerinde bu oranın %70,3'e çıktığı saptanmıştır. Beden kitle indeksi (BKİ) 18,5–25 aralığında olan normal kilolu kadınlarda üriner inkontinans oranı %29 iken, BKİ'si 30'un üzerinde olan kadınlarda bu oranın %62,3'e yükseldiği bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada obezite ile birlikte artan karın içi basıncının üriner inkontinans riskini artırdığı belirtilmektedir (Terzi, 2013). Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) ile üriner inkontinans arasındaki ilişkiye bakıldığında, bazı çalışmalar ÜSE'nin risk faktörü olduğunu belirtirken, bazıları ise bu ilişkiyi doğrulamamaktadır. Ünsal ve arkadaşlarının çalışmasında, sık tekrarlayan ÜSE öyküsü olan kadınlarda üriner inkontinansın anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptanmıştır (Ünsal, Tözün & Arslantaş, 2013). Çiftçi ve Günay'ın çalışmasında, sık idrar yolu enfeksiyonu geçirdiğini belirten kadınlarda üriner inkontinans oranı daha yüksek bulunmuştur (Çiftçi & Günay, 2011). Artan üriner inkontinans sorunu, kadının sosyal, biyolojik, psikolojik ve fiziksel yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle inkontinansın önlenmesi ve tedavisi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Üriner inkontinansın yönetiminde multidisipliner ekip yaklaşımı gerekmektedir ve hemşireler bu ekibin önemli bir parçasıdır. Hemşirelerin uygulayıcı, araştırmacı, danışman, eğitici, sağlığı koruyucu-geliştirici, karar verici, tedavi yöneticisi ve koordinatör gibi pek çok rolü bulunmaktadır (Buran & Gerçek, 2019). Ayrıca hemşireler, toplumun farkındalığını artırmada ve değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik yaşam tarzı değişikliklerini desteklemede kritik bir sorumluluk üstlenmektedir (Öz & Altay, 2017). Üriner inkontinans konusunda eğitim almış hemşireler, hastaların tanınması ile tedavi seçeneklerinin anlatılması ve öğretilmesinde önemli bir sağlık ekibi üyesidir. Hemşirelerin kadınlara üriner inkontinansın risk faktörleri ve korunma yolları hakkında danışmanlık vermesi farkındalığın artmasına ve semptomların erken dönemde kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir (Yıldız & Turan, 2021). Bu derlemenin amacı üriner inkontinansın güncel tedavi yöntemlerini incelemek ve hemşirelik yaklaşımlarının önemini vurgulamaktır.

2. İNKONTİNANS TİPLERİ

Miksiyon (idrar yapma) olayı, parasempatik, sempatik ve somatik sinir sisteminin birbiriyle uyumlu çalışmasıyla gerçekleşmektedir (Fowler, Griffiths &

De Groat, 2008). Sempatik ve parasempatik sinir lifleri, mesanenin dolum ve boşaltım süreçlerinden sorumludur. Mesane dolum aşamasındayken sempatik sistem devreye girerek mesanenin gevşemesini sağlar, mesane dolduğunda ise parasempatik aktivite devreye girer ve miksiyon gerçekleşir. Kapasitesi yaklaşık 300–500 ml olan mesane, ilk sıkışma ve miksiyon hissini 150–300 ml düzeyinde hissettirir. Kontinansın tam olarak sağlanabilmesi için sinirsel ve fizyolojik işlevlerin yanı sıra tuvalet erişimi, fiziksel hareket yeteneği ve hijyen koşulları da etkili olmaktadır (de Groat, Griffiths & Yoshimura, 2015). Üriner inkontinans, yaşamın herhangi bir evresinde ortaya çıktığında patolojik bir durum olarak kabul edilmektedir (Çolak, Birlik & Vural, 2023) ve ICS tarafından yedi tip olarak sınıflandırılmıştır.

Stres İnkontinansı: Karın içi basıncını artıran durumlar sonrasında ortaya çıkmaktadır (hapşırma, öksürme vb.) (Yıldız & Turan, 2021). Genç ve orta yaşlı kadınlarda daha sık görülmektedir (Sarı & Durna, 2022). Östrojen eksikliği veya fazla sayıda doğum yapmış olmak bu tip inkontinansa neden olabilmektedir (Beşem & Oskay, 2013). Pelvik kasların güç kaybı da stres inkontinansında etkilidir, abdominal basınç arttığında zayıflayan kaslar idrar kaçırmaya neden olabilmektedir (Tekeş & Şahin, 2022).

Urge (Acil) İnkontinans: Daha çok yaşlılarda görülen bu tip inkontinans, mesanenin ani kasılması sonucu idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır (Yıldız & Turan, 2021). Genellikle 60 yaşından sonra ortaya çıkar ve 75 yaşından sonra görülme sıklığı en yüksek düzeye ulaşır (Tekeş & Şahin, 2022).

Karma (Miks) İnkontinans: Stres ve urge tip idrar kaçırmanın birlikte görülmesidir (Yıldız & Turan, 2021). Genç kadınlarda stres tip inkontinans daha yaygınken, yaşlı kadınlarda miks tip inkontinans daha fazla görülmektedir (Tekeş & Şahin, 2022).

Fonksiyonel İnkontinans: Fiziksel veya kognitif nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (Sarı & Durna, 2022). Kafein ve alkol alımı, ilaç kullanımı gibi fiziksel ve mental faktörlerle ilişkili olup genellikle geçicidir (Yıldız & Turan, 2021). Bakım evlerinde ve hastanede yatan bireylerde daha yüksek oranlarda görülmektedir (Beşem & Oskay, 2013). Normal tip inkontinansı olan bireylerde ilaç kullanımı veya bazı hastalıklar nedeniyle fonksiyonel inkontinans gelişebilir (Tekeş & Şahin, 2022).

Overflow (Taşma) İnkontinans: Mesanenin tam olarak boşaltılamaması sonucunda damlama veya sızıntı şeklinde idrar kaçırma ile karakterizedir (Yıldız & Turan, 2021). Damlama tarzı idrar kaçırma olarak tanımlanır (Sarı & Durna, 2022). Diğer inkontinans tipleriyle benzer belirtiler göstermesi nedeniyle tanı koymak güç olabilmektedir (Tekeş & Şahin, 2022).

Noktürenal Enürezis: Gece idrar kaçırma durumudur.

Koital İnkontinans: Cinsel aktivite sırasında ortaya çıkan idrar kaçırma (Yıldız & Turan, 2021).

3. ÜRİNER İNKONTİNANSIN TANI YÖNTEMLERİ

Öykü: Hastanın geçmiş ve mevcut yakınmaları detaylı şekilde sorgulanmalıdır.

Fizik Muayene: Nörolojik ve ürojinekolojik muayeneyi içerir. Muayene sırasında mesanenin dolu olması gerekmektedir.

Temel Testler: TİT (tam idrar tahlili) ve miksiyon sonrası mesanede kalan idrar miktarının ölçümü yapılır. İsteğe bağlı olarak ped testi de uygulanabilir.

Ürodinamik Testler: Rutin değerlendirme, mesanenin boşaltım ve dolum sistometrisinden oluşur.

Detaylı Anamnez ve Fizik Muayene

Yakınma Olarak İdrar Kaçırma: Semptomlar ya hasta tarafından doğrudan ifade edilir ya da sağlık ekibi tarafından sorgulanarak öğrenilir. Alt üriner sistemle ilgili yalnızca şikâyetlerin sorgulanmasıyla tanı koymak mümkün değildir. İdrar kaçırma depolama aşamasında da ortaya çıkabilir. Bu nedenle kaçırmanın tipi, miktarı, sıklığı ve risk faktörleri (hamilelik, yaş, obezite vb.) mutlaka değerlendirilmelidir (Çetinel, 2005). Geçerliliği kanıtlanmış semptom sorgulama formları, idrar kaçırma düzeyinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılmakta olup tedavi öncesi ve sonrası tedavi etkinliğini değerlendirmek için de kullanılmaktadır.

Bulgu Olarak İdrar Kaçırma: Bulgular, sağlık ekibi tarafından fizik muayene sırasında elde edilir. İdrar kaçağı üretral ya da üretra dışı kaynaklı olabilir. Üretra dışı idrar kaçırma, idrarın üretradan değil başka bir kanaldan gelmesi durumudur.

Durum Olarak İdrar Kaçırma: Yakınmalar ve bulgular ürodinamik gözlemlerle desteklendiğinde idrar kaçırmanın nedeni ortaya konur ve bu durum olarak tanımlanır. Bazı durumlarda idrar kaçırmanın “durum” olarak belirlenmesinde ürodinamik incelemeye ihtiyaç duyulmayabilir. Örneğin kalıcı kateteri olan bir bireyde üretral kapanma mekanizması yetersizliği doğrudan durum olarak belirlenebilir (Çetinel, 2005).

Ürodinamik Gözlemler Temelinde İdrar Kaçırma: İdrar kaçırma ile ilgili ürodinamik çalışmalar, idrarın depolanması sırasında abdominal basınç ve mesane içi basınç ölçümlerinden oluşur. Ürodinamik değerlendirme iki yöntemle yapılabilir.

Konvansiyonel Ürokinamik Çalışma: Mesanenin bir kateter yardımıyla hızla sıvıyla doldurulduğu çalışmalardır.

Ambulatuvar Ürokinamik Çalışma: Bireyin günlük yaşamına devam ederken mesanenin kendiliğinden dolduğu çalışmalardır.

Detrüör aşırı aktivitesi (DAA), mesane dolumu sırasında detrüör kasının istemsiz şekilde aşırı kasılmasıyla idrar kaçırmanın ortaya çıkmasıdır. Sfinkter yetersizliği durumunda ise DAA'dan bağımsız olarak idrar kaçırma meydana gelir. Bu tip kaçırma bozukluğu, ICS tarafından önce "gerçek stres idrar kaçırma" olarak tanımlanmışken güncel terminolojide "ürokinamik stres idrar kaçırma" şeklinde ifade edilmektedir. Ürokinamik gözlem tek başına kesin tanı koymak için yeterli değildir; idrar kaçırma birden fazla nedene bağılı olarak ortaya çıkabilir. Örneğin dolum sistometrisinde gözlenen detrüör aşırı aktivitesi (DAA), sfinkter yetmezliği veya yaşlanmaya bağılı mesane değışikliklerine bağılı olabilir. Bu nedenle ürokinamik gözlemlerde farklı yakınmalar bir arada bulunabilmektedir (Çetinel, 2005).

4. ÜRİNER İNKONTİANSIN GÜNCEL TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Üriner inkontinans, %8–52 arasında değışen bir prevalansa sahip olup kadınların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Bakım ve tedavide temel amaç kontinansın yeniden sağlanmasıdır. Üriner inkontinans tedavisinde; davranışsal, farmakolojik ve cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Hangi yöntemin tercih edileceğı hastanın durumuna göre, avantaj risk değerdendirme yapılarak belirlenmelidir (Demirci & Coşar, 2009).

İnkontinans yaşayan kadınlar, utanma duygusu, belirtileri ciddi bir sağlık sorunu olarak görmeme, tedavi maliyetleri ve ameliyat olma korkusu gibi nedenlerle sağlık hizmetine başvurmayı geciktirmekte ve tıbbi desteğı erteleyebilmektedir (Rüzgar, Özerdoğan & Yalçın, 2020). Kadın sağlığında sorunların erken dönemde tespit edilmesi ve tedaviye zaman kaybetmeden başlanması büyük önem taşımaktadır (Akta, Şahin & İlknur, 2012). Tedavi planı bireye özgü olmalı; kişinin mevcut durumu, inkontinansın tipi ve altta yatan nedenler değerdendirilerek uygun tedavi sürecine başlanmalıdır (Yavuz, 2008).

4.1. Davranışsal Tedavi Yöntemleri

Kadınlar, inkontinans nedeniyle sürekli ıslaklık hissi, kötü koku ve hijyen kurallarını sürdürememe gibi sorunlardan şikâyet etmektedir (Aktaş, Şahin & İlknur, 2012). İnkontinans yaşayan bireylerin tekrar kontinansı kazanabilmeleri için yaşam tarzında değışiklikler yaparak davranışsal tedavi planlarına uyum sağlamaları gerekmektedir (Andaç, Can Gürkan & Demirci, 2020). Davranışsal tedavinin temel amacı, mesane kontrolünün yani kontinansın yeniden

sağlanmasıdır (Demirci & Coşar, 2009). Örneğin stres tip inkontinans, kilo kaybı ve kegel egzersizleri gibi davranışsal yöntemlerle yönetilebilirken; urge tip inkontinans, sıvı ve kafein kısıtlaması ile mesane eğitimi uygulamalarıyla tedavi edilebilmektedir (Fırat & Aslan, 2022). Davranışsal tedavi yöntemlerinin yoğun olması ve uzun süreli bir süreç gerektirmesi nedeniyle, tedavinin uygulanabilirliği ve sürdürülebilirliği açısından hasta ile sağlık ekibi arasında karşılıklı anlayışa dayalı ve destekleyici bir iletişim kurulması önemlidir. Davranışsal tedaviler diyet düzenlemeleri, mesane eğitimi ve pelvik taban kas egzersizlerini (PTKE) içermektedir (Demirci & Coşar, 2009).

Diyet

Diyet, hastanın mesane günlüğüne göre planlanmalıdır. Bireyin normalde gündüz 4-6 kez, gece ise 1-2 kez idrara çıkması; her idrara çıkmada yaklaşık 300 ml kadar idrar yapması beklenir. Mesanenin tam boşalabilmesi için günlük idrar miktarının ortalama 1200-1600 ml olması gerekmektedir (Demirci & Coşar, 2009). İdrar kaçırma şikâyetlerinin azaltılması ve gece uyku kalitesinin artırılması amacıyla uyumadan iki saat önce sıvı alımının kesilmesi önerilmektedir. Ancak kişinin gün içinde yeterli miktarda sıvı tüketmesi önerilmelidir (Çolak, Bilim & Vural, 2023).

Birçok gıda ürünü mesane irritasyonuna sebep olmakta ya da mevcut irritasyonu artırmaktadır. Bunlar arasında alkol, kafein, asitli içecekler, bal, domates ve şekerli ya da baharatlı gıdalar yer almaktadır. Obezite karın içi basıncını artırdığı için inkontinansı olumsuz etkilemektedir. Uygulanan diyetle birlikte sağlanan kilo kaybı ise inkontinansın iyileşmesine katkı sağlayabilir. Boşaltım zamanı ve alışkanlık kazandırmaya yönelik eğitimler 1970'li yılların ortalarında hemşirelik uygulamalarında yer almaya başlamıştır. Bu eğitimler arasında; mesane eğitimi, alışkanlık eğitimi, tuvalete gitme programı oluşturma, idrar yapmayı teşvik etme yer almaktadır (Demirci & Coşar, 2009).

Mesane Eğitimi

Mesane eğitimi, idrar kaçırma sorunu yaşayan hastalar için etkili ve gerekli bir yöntemdir. Mesane eğitimi, hastanın belirlenen saatlerde idrar yapması esasına dayanmakta olup, planlanan düzene uyulduğunda idrara çıkma aralıklarının her hafta 15-30 dakika artırıldığı ve toplamda 6-12 hafta süren bir programdır. Bu eğitimin amacı sıkışma hissinin baskılanması, mesane kapasitesinin artırılması ve bireyde psikolojik açıdan olumlu değişiklikler sağlanmasıdır (Monteiro et al., 2023). Noktüri şikâyetinin azaltılmasında etkili olan bu yöntemin, son yıllarda stres inkontinans tedavisinde de yararlı olduğu belirtilmiştir. Mesane eğitiminin başarı oranı, ilaç kullanımına gerek kalmadan %44-90 arasında değişmektedir (Demirci & Coşar, 2009). Bu yöntem, özellikle

sıkışma ve miks tipi inkontinans tedavisinde önemli yarar sağlamaktadır (Sarı & Durna, 2022).

Alışkanlık Eğitimi

Alışkanlık eğitimi, bireyin günlük rutinine göre düzenlenen tuvalete gitme planıdır. Hazırlanan planda belirlenen zamanlarda hastanın kuru olup olmadığı kontrol edilmelidir (Sheng et al., 2022).

Tuvalet Programı Oluşturma

Tuvalet programı, belirli aralıklarla ve belirli saatlerde tuvalete gitmeyi içeren bir uygulamadır. Amaç, idrar kaçırma gerçekleşmeden tuvalete gidilmesini sağlayarak kuru kalmanın devamlılığını korumaktır. Bireyin düzenli aralıklarla, genellikle 2-4 saatte bir tuvalete yönlendirilmesiyle bir miksiyon takvimi oluşturulur. Bu yöntem özellikle urge tip inkontinansa sahip kadınlarda tedavi başarısını artırmaktadır (Sheng et al., 2022).

İdrar Yapmayı Teşvik Etme

İdrar yapmayı teşvik etme yöntemi, bireyin sıkışma hissi yaşadığı ve tuvalete gitme ihtiyacı duyduğu zaman uygulanır. Bu yöntem, bağımlı bireylerde veya bilişsel düzeyin azaldığı kişilerde daha etkilidir (Alouini et al., 2022).

Pelvik Taban Kas Egzersizi (PTKE)

Pelvik taban kas egzersizi (PTKE), 1948’de Arnold Kegel tarafından stres tipi üriner inkontinansın tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. PTKE’nin amacı, karın içi basıncındaki artışlara karşı pelvik taban kaslarının kontraksiyon gücünü artırarak idrar kaçırma önlemektir. Kanıta dayalı yaklaşımlar, üriner inkontinansın önlenmesi ve tedavisinde ilk basamak olarak davranışsal tedaviler kapsamında PTKE’nin uygulanmasını önermektedir (Şahin, 2024).

Çalışmalar PTKE’nin üriner inkontinansa pozitif etkisinin olduğunu yıllar içerisinde desteklemeye devam etmektedir. Jansen (1991) PTKE grubunda %85 oranında üriner stres inkontinansında iyileşme olduğunu, kontrol grubunda ise herhangi bir iyileşme görülmediğini bildirmiştir (Lagro-Janssen, Debruyne, Smits & van Weel, 1991). Curillo-Aguirre ve Gea-Izquierdo’nun (2023) sistematik derleme ve meta-analizinde PTKE’nin, üriner inkontinanslı kadınlarda semptom sıklığı ve şiddetini azalttığı ve yaşam kalitesini belirgin ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Farklı örneklem ve müdahale özelliklerine rağmen analizler, PTKE’nin konservatif tedavide güçlü bir seçenek olduğunu vurgulamaktadır (Curillo-Aguirre & Gea-Izquierdo, 2023).

Kegel egzersizleriyle idrar kaçırma yaşayan bireylerde tedavi oranlarının %80’in üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bu egzersizlerin hastane ortamı

gerektirmemesi ve maliyetsiz olması önemli bir avantajdır. Hemşireler ve diğer sağlık profesyonelleri kişilere egzersizlere başlamadan önce doğru kasların nasıl kullanılacağını öğretmelidir (Özcan & Kapucu, 2014).

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Kilo kontrolü, yeterli sıvı alımı, mesane irritasyonunu azaltmaya yönelik diyet düzenlemeleri ve sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri mesane sağlığı için büyük önem taşımaktadır (Gümüşsoy & Kavlak, 2016). Obezitenin kontrol altına alınması, üriner inkontinansın önlenmesi ve yönetiminde yapılabilecek en önemli değişikliklerdendir. Artan karın içi basıncı, mesaneye ve pelvik taban kaslarına baskı uygulayarak kas gücünü azaltmakta ve inkontinans riskini artırmaktadır. Sağlık profesyonelleri eşliğinde uygulanan uygun bir diyet programı, bu riski önemli ölçüde azaltabilmektedir. Fiziksel aktivite ve kilo yönetiminin üriner inkontinans semptomları üzerinde olumlu etkileri olduğu çeşitli araştırmalarda bildirilmektedir. Kilo kaybının, özellikle obez veya fazla kilolu kadınlarda inkontinans semptomlarını azaltabileceği ve artmış bel çevresinin stres üriner inkontinans için bir risk oluşturduğu belirtilmektedir. Bu nedenle sağlıklı kilo kontrolü ve abdominal yağlanmanın azaltılması, inkontinansın önlenmesi ve yönetiminde önerilen yaşam tarzı stratejilerindendir (Gümüşsoy & Kavlak, 2016). Düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme ve davranış değişikliklerini içeren programların, inkontinans semptomlarının hafifletilmesinde önemli katkılar sağlayabileceği ifade edilmektedir (Andaç, Can Gürkan & Demirci, 2020). Sıvı alımının düzenlenmesi de yaşam tarzı değişikliklerinin önemli bir bileşenidir. Aşırı sıvı tüketimi inkontinans şikâyetlerini artırırken, yetersiz sıvı alımı dehidratasyon, konstipasyon ve idrar yoğunluğunda artışa neden olabilmektedir (Kadioğlu & Kızılkaya Beji, 2016). Tedavi edilemeyen konstipasyon ise pelvik tabana uzun süreli ıkınma yoluyla nörolojik baskı uygulayarak inkontinans riskini artırmaktadır. Bu riskin azaltılabilmesi için bireylerin liften zengin beslenmesi, yeterli sıvı içmesi ve gerekirse sağlık profesyoneli önerisiyle laksatif kullanması önerilmektedir (Gümüşsoy & Kavlak, 2016). Sigara kullanımı da üriner inkontinans için önemli bir risk faktörüdür. Sigara, akciğer fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek vital kapasiteyi azaltmakta ve kronik öksürüğe neden olmaktadır. Öksürükle artan karın içi basıncı mesaneye aktarılan basıncı artırarak inkontinans gelişimine katkıda bulunmaktadır (Gümüşsoy & Kavlak, 2016). Yaşam tarzı değişikliklerine yönelik davranışsal müdahalelerin olumlu etkilerini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (Imamura, Williams, Wells & McGrother, 2015).

4.2. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik ajanlar, davranışsal ve diğer konservatif tedavi yöntemleriyle birlikte kullanıldığında olumlu etkiler sağlayabilse de tek başına tam bir iyileşme

sağlamazlar. Bunun nedeni, ilaçların çoğunlukla vücudun istem dışı kasılmalarını tamamen kontrol edememesidir (Yavuz, 2008). Örneğin birey mesanesini ıkınarak boşaltabiliyorsa, öncelikle davranışsal tedavilerin uygulanması tercih edilir; ancak bu yöntemler yetersiz kaldığında tedaviye mesane gevşetici düşük doz ilaçlar eklenebilir (Yavuz, 2008). Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar arasında antimuskarinikler, alfa-adrenerjik ilaçlar, beta-adrenerjik ilaçlar, duloksetin, desmopresin ve östrojen yer almaktadır (Yıldız & Turan, 2021). Tedavi planlanırken özellikle yaşlı bireylerde çoklu ilaç kullanımının yaygın olması nedeniyle ilaç etkileşimleri ve yan etkiler konusunda dikkatli olunmalıdır (Sarı & Duran, 2022).

4.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, üriner inkontinansın yönetiminde davranışsal ve farmakolojik yöntemlere yanıt alınamayan durumlarda uygulanan bir seçenektir. Zaman içinde farklı teknikler geliştirilmiş ve başarı oranları ile komplikasyon durumları değerlendirilmiştir. Aşağıda üriner inkontinansın cerrahi tedavisi ile ilgili farklı yöntemler yer almaktadır.

Anterior Kolporafi

Anterior kolporafi, 1913 yılında Kelly tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde ilk yıl tedavi oranı %65 iken beş yıl sonrasında başarı %37'ye düşmektedir. Daha etkili cerrahi yöntemlerin ortaya çıkmasıyla anterior kolporafi giderek daha az tercih edilen bir yaklaşım hâline gelmiştir (Bostancı, Albayrak & Özden, 2014).

Retropubik Üretropeksi

Retropubik üretropeksi, farklı tekniklerin bulunduğu cerrahi bir yaklaşımdır.

1. Marshall–Marchetti–Krantz (MMK) Sistourethropy: 1949 yılında geliştirilmiş olup operasyon sonrası başarı oranı beş yıl sonunda %86, on beş yıl sonunda %75 olarak bildirilmiştir. Ancak komplikasyon riski yüksek bir yöntemdir (Bostancı, Albayrak & Özden, 2014).

2. Burch Kolposüspansiyon: MMK'ye alternatif olarak 1961'de geliştirilmiştir. Cochrane analizinde değerlendirilen 4738 kadında bir yıl sonunda kontinans oranı %85-90 bulunmuştur. Başarısızlık oranı beş yıla kadar %17, beş yıldan sonra ise %21 olarak belirtilmiştir (Bostancı, Albayrak & Özden, 2014).

3. Pubovajinal Sling (PVS): PVS, ilk kez 1907'de Van Giordano tarafından tanımlanmış, daha sonra 1933'te Price ve 1942'de Aldridge tarafından farklı kas dokuları kullanılarak geliştirilmiştir.

Mid Üretral Sling Yöntemleri

Mid üretral sling ameliyatları, günümüzde stres üriner inkontinans tedavisinde en sık kullanılan cerrahi yaklaşımlardır.

1. Retropubik Yaklaşım (TVT – Tension-Free Vaginal Tape): 1996’da Ulmsten tarafından tanımlanan TVT prosedürü yaygın olarak uygulanmaktadır. TVT uygulanan kadınlarla yapılan bir çalışmada, on bir yıl sonraki takiplerinde hastaların %90’ında stres testi ve ped testinin normal olduğu bildirilmiştir (Bostancı, Albayrak & Özden, 2014). Dundar ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında; üriner inkontinanstaki cerrahi yöntemlerden Buch ve TVT yöntemleri karşılaştırılmış, TVT yöntemi tekniğin kolay olması, hastanede yatış süresi, kateterizasyon, normal aktiviteye dönüş süreleri açısından ilk tercih edilmesi gereken yöntem olduğu belirlenmiştir (Dundar et al., 2008). Burch ameliyatı ile karşılaştırıldığında TVT’nin daha kısa operasyon süresi, daha az analjezik ihtiyacı ve daha kısa hastanede yatış süresi sağladığı, ancak mesane yaralanması riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Bostancı, Albayrak & Özden, 2014).

2. Transobturator Yaklaşım (TOT – Transobturator Tape): Delorme tarafından 2001 yılında geliştirilen TOT, TVT’ye alternatif bir yöntemdir. 36 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde 12 ay sonunda TOT için başarı oranı %85, retropubik yaklaşım için %77 olarak bulunmuş, TOT uygulananlarda işeme disfonksiyonu, mesane ve üretra yaralanma risklerinin daha düşük olduğu bilinmektedir.

3. Tek İnsizyonlu Sling (Mini Sling / Microsling): Tek insizyonlu sling yöntemi ilk kez Petros tarafından 2005 yılında tanımlanmıştır. Lokal anestezi altında günübirlik uygulanabilir ve komplikasyon riskinin diğer sling yöntemlerine göre daha düşük olduğu belirtilmektedir (Bostancı, Albayrak & Özden, 2014).

Bulking Ajanlar

Bulking ajanlar, üretra çevresine hacim kazandırmak amacıyla enjekte edilen maddelerdir. Kirchin tarafından 2012’de yayımlanan Cochrane analizinde, mevcut kanıtların klinik uygulama açısından yetersiz olduğu ve bu ajanların kısa süreli (yaklaşık üç ay) yarar sağladığı, ancak etkinliğin zamanla azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca farklı bulking ajanları arasında belirgin bir üstünlük gösterilememiştir (Bostancı, Albayrak & Özden, 2014).

5. ÜRİNER İNKONTİNANSTA HEMŞİRELİK YAKLAŞIMLARI VE YÖNETİMİ

Hemşirelik bakımının temel amacı bireyin kontinansını sağlamak, üriner sistem işlevlerini korumak, enfeksiyon riskini azaltmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir (Dilek, Bitek, Erol & Ünsar, 2019). Üriner inkontinans yaşamı tehdit eden bir durum olmasa da görülme sıklığındaki artış nedeniyle kadınların sosyal, fiziksel ve psikolojik yaşamlarını olumsuz etkilemektedir (Değirmenci & Uluçay Yılmaz, 2020). Kadınlarda görülen inkontinans sorunu eş ilişkilerinde sorunlara, aile içinde huzursuzluğa ve duygusal sıkıntılara yol açabilmektedir (Aktaş, Şahin & İlknur, 2012). Ayrıca bu durum, bireylerin günlük sıvı alımını kısıtlamasına, dışarı çıktıklarında sürekli tuvalet arayışına girmelerine ve sosyal yaşamdan uzaklaşmalarına neden olmaktadır (Dilek, Bitek, Erol & Ünsar, 2019).

İnkontinansın fiziksel, ruhsal, sosyal ve manevi etkileri göz önünde bulundurulduğunda, bütüncül bakım yaklaşımı ile kadınların desteklenmesi önemlidir. Özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan hemşireler, kadınların idrar kaçırma sorunlarını fark ederek uygun eğitim ve danışmanlıkla gerekli tıbbi desteğe yönlendirilmesini sağlamalıdır (Rüzgar, Özerdoğan & Yalçın, 2020). Hemşireler, hastayla tedavi seçeneklerini, tedavinin olası risklerini ve sonuçlarını ayrıntılı biçimde değerlendirerek bireye en uygun tedavi yönteminin seçilmesine katkıda bulunmalıdır (Erol, 2021). Üriner inkontinans şikayetlerinde bireye özgü bakım planlarının hazırlanması önem taşımaktadır (Sarı & Duran, 2022).

Hemşirenin rol ve sorumlulukları, tedavi yaklaşımının türüne göre değişmektedir. Davranışsal tedavi sürecinde hemşire, hastadan ayrıntılı öykü almalı; semptomları etkileyen ya da tetikleyen tüm faktörleri dikkatle değerlendirmelidir. Bu tedavi uzun ve yoğun bir süreci kapsadığı için hemşirenin hasta ile kuracağı anlayışlı, destekleyici ve sürekli iletişimi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca hemşire, diğer sağlık profesyonelleri ile iş birliği içinde olmalıdır (Özcan & Kapucu, 2014).

Farmakolojik tedavi uygulanacağı durumlarda hemşire, hastaya ilacın nasıl kullanılacağını, etki süresini, beklenen terapötik etkileri ve olası yan etkileri ayrıntılı şekilde açıklamalıdır. Hasta hangi durumlarda yeniden sağlık kuruluşuna başvurması gerektiğini ve kontrol randevularının zamanlamasını bilmeli ve bu konuda desteklenmelidir (Özcan & Kapucu, 2014). Randomize kontrollü bir çalışmada, üriner inkontinans yönetiminde uzman hemşirelerin aile hekimliği pratiğine dahil edilmesiyle, özellikle stres, urge ve mikst tip Üİ olan hastalarda 3. ayda semptom şiddeti ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı iyileşme sağlayacağı belirtilmektedir (Albers-Heitner et al., 2011). Cerrahi tedavi planlanan hastalarda hemşire, operasyon öncesi süreci hastanın anlayabileceği bir dille açıklamalı;

ameliyat öncesi ve sonrası dikkat edilmesi gereken noktalar hakkında bilgilendirme yapmalıdır. Operasyon sonrası hastayla tekrar görüşülerek iyileşme durumu değerlendirilmeli ve sonraki süreç için gerekli eğitim verilmelidir (Özcan & Kapucu, 2014). Tüm bu süreçte hemşire, hastanın ve yakınlarının sorularını yanıtlamalı, bilgi gereksinimlerini karşılamalı ve süreç boyunca destekleyici bir yaklaşım sergilemelidir (Özcan & Kapucu, 2014).

6. SONUÇ

Hemşireler, kadınların yaşam döngüsü boyunca karşılaşılabilecekleri dönemlere hâkim olmalı ve yaşam kalitesinin hangi durumlarda nasıl etkilendiğine ilişkin bilgi sahibi olmalıdır (Aşık & Şahin, 2021). Sağlık ekibi üyeleri, her ziyarette veya başvuruda kadın hastalara alt üriner sistem işlevleriyle ilgili sorular yöneltmeli ve inkontinans bulgularını değerlendirmelidir (Fırat & Aslan, 2022). Özellikle kadın sağlığı alanında görev yapan hemşireler, alt üriner sistem sorunlarının önlenmesinde, yönetilmesinde ve inkontinans sorununun tüm sürecinde aktif rol almalıdır (Değirmenci & Uluçay Yılmaz, 2020). Hemşireler üriner inkontinansla ilgili güncel yaklaşımları takip ederek kanıta dayalı uygulamaları klinik bakıma entegre edebilir ve tedavi sonuçlarını iyileştirebilir.

Etkin hemşirelik bakımı ve eğitimi, bireylerin karşılaşılabileceği sorunları en aza indirmekte ve sağlıklı yaşamı desteklemektedir (Cici & Koçak, 2021). Bu nedenle hemşireler, kadınların yaşamları boyunca karşılaşılabilecekleri üriner inkontinans sorununu fark edebilmeli, ulaşabildikleri her bireye bu konuda bilgi vermeli ve gerekli durumlarda cesaretlendirici bir yaklaşım sergilemelidir. Ayrıca üriner inkontinans açısından risk taşıyan grupların tanınması ve bu gruplara yönelik eğitimlerin planlanması hemşirelik uygulamalarının önemli bir parçasını oluşturmaktadır (Aşık & Şahin, 2021). Ülkemizde kadın sağlığı alanında çalışan hemşire sayısının artırılması ve bu alanda yapılandırılmış eğitim programlarının geliştirilmesi, kadınların yaşam kalitesini yükseltmeye yönelik çalışmalara katkı sağlayacaktır (Aşık & Şahin, 2021).

KAYNAKÇA

- Akdemir, A., & Aslan, E. (2021). Alt üriner sistem semptomları ve pelvik organ prolapsuslarında klinik rehberler ve klinikte kullanımı. *Türk Hemşireler Derneği Dergisi*, 2(1), 54–65.
- Alouini, S., Memic, S., & Couillandre, A. (2022). Pelvic floor muscle training for urinary incontinence with or without biofeedback or electrostimulation in women: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5), 2789.
- Aktaş, D., Şahin, E., & İlknur, M. G. (2012). Kadın sağlığını etkileyen, sık görülen bazı jinekolojik problemler ve hemşirelik yaklaşımları. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(2), 37–53.
- Albers-Heitner, C. P., Lagro-Janssen, A. L. M., Joore, M. A., Berghmans, L. C. M., Nieman, F., Venema, P. L., & Winkens, R. A. G. (2011). Effectiveness of involving a nurse specialist for patients with urinary incontinence in primary care: Results of a pragmatic multicentre randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, 65(6), 705–712.
- Andaç, T., Can Gürkan, Ö., & Demirci, N. (2020). Üriner inkontinansda kanıt temelli tamamlayıcı ve alternatif tedaviler. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(2), 83–90.
- Aşık, S., & Şahin, S. (2021). Menopozal dönemde görülen üriner inkontinansın yaşam kalitesine etkisi. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 4(1), 90–100.
- Beşen, M. A., & Oskay, Ü. Y. (2013). Yaşlı kadınlarda jinekolojik sorunlar ve bakım yaklaşımları. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1).
- Bostancı, M. S., Albayrak, M., & Özden, S. (2014). Komplike olmayan stres üriner inkontinans tedavisinde cerrahi yaklaşımlar. *Sakarya Tıp Dergisi*, 4(1), 53–59.
- Boylu, İ., & Dağlar, G. (2019). Kadınlarda üriner inkontinans ve damgalanma. *Institute of Health Sciences Journal*, 4(2), 58–63.
- Buran, G., & Gerçek, E. (2019). Kadında üriner inkontinansın konservatif tedavisinde güncel ve kanıta dayalı uygulamalar: Literatür incelemesi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 35(3), 155–161.
- Cici, R., & Koçak, D. Y. (2021). Obezite cerrahisinin kadınlarda inkontinans üzerine etkisi ve hemşirelik yaklaşımı. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(2), 404–411.
- Curillo-Aguirre, C. A., & Gea-Izquierdo, E. (2023). Effectiveness of pelvic floor muscle training on quality of life in women with urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis. *Medicina*, 59(6), 1004.
- Çetinel, B. (2005). İdrar kaçırma (üriner inkontinans): Tanımlama, sınıflandırma, değerlendirme ve tipleri [Urinary incontinence: Definition, classification, evaluation and types]. *Türk Üroloji Dergisi*, 31(2), 246–252.

- Çiftçi, Ö., & Günay, O. (2011). Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji polikliniğine başvuran kadınlarda üriner inkontinans görülme sıklığı ve etkileyen faktörler. *Erciyes Tıp Dergisi*, 33(4), 301–308.
- Çolak, S., Bilik, Ö., & Vural, F. (2023). Yaşlanmayla ilişkili ürolojik sorunların yönetimi ve hemşirelik bakımı. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 8(2), 579–584.
- De Groat, W. C., Griffiths, D., & Yoshimura, N. (2015). Neural control of the lower urinary tract. *Comprehensive Physiology*, 5(1), 327–396.
- Değirmenci, F. İ., & Vefikuluçay Yılmaz, D. (2020). Bir kadın sağlığı sorunu: Alt üriner sistem semptomları ve hemşirenin rolleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 17, 82–87.
- Demirci, N., & Coşar, F. (2009). Üriner inkontinans tedavisinde davranışsal tedavi yöntemleri. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 16(3), 35–40.
- Dilek, F., Bitek, D. E., Erol, Ö., & Ünsar, S. (2019). Multipl skleroz’da üç semptom ve hemşirelik yönetimi: Yorgunluk, mesane problemleri, cinsellik. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 22(4), 300–305.
- Dundar, Ö., Kınık, C., Muhcu, M., Ateş, F., Ergür, A. R., Müngen, E., & Atay, M. V. (2008). Üriner stres inkontinans tedavisinde kullanılan cerrahi tedavi yöntemlerinin tedavi etkinliğinin karşılaştırılması. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 39(3), 101–110.
- Erol, S. (2021). Yaşlı kadın sağlığı. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 73–86.
- Fırat, B. Ö., & Aslan, E. (2022). Menopoz semptomlarına özgü güncel kanıt temelli uygulamalar. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(4), 1609–1618.
- Fowler, C. J., Griffiths, D., & De Groat, W. C. (2008). The neural control of micturition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(6), 453–466.
- Gümüşsoy, S., & Kavlak, O. (2016). Kadınlarda üriner inkontinansın birinci basamak tedavisinde konservatif yöntemler. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 8(6), 6–14.
- Imamura, M., Williams, K., Wells, M., & McGrother, C. (2015). Lifestyle interventions for the treatment of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
- Kadioğlu, M., & Kızılkaya Beji, N. (2016). Üriner inkontinans tedavisinde önerilen yaşam biçimi uygulamalarına güncel yaklaşım. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 3(3), 201–207.
- Lagro-Janssen, T. L. M., Debruyne, F. M., Smits, A. J., & van Weel, C. (1991). Controlled trial of pelvic floor exercises in the treatment of urinary stress incontinence in general practice. *British Journal of General Practice*, 41, 445–449.

- Monteiro, S., Rocha, A. K., Valim, L., Silva, S. L. A. D., Riccetto, C., & Botelho, S. (2023). Bladder training compared to bladder training associated with pelvic floor muscle training for overactive bladder symptoms in women: A randomized clinical trial. *Neurourology and Urodynamics*, 42(8), 1802–1811.
- Özcan, M., & Kapucu, S. (2014). Üriner inkontinansı olan geriatrik hastalara hemşirelik yaklaşımı. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 1(2), 101–109.
- Özkan, S. A., Bilgiç, D., & Beji, N. K. (2019). Türkiye’de hemşirelik alanında üriner inkontinansla ilgili yapılan lisansüstü tezlerin incelenmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(2), 201–210.
- Öz, Ö., & Altay, B. (2017). Üriner inkontinans risk faktörleri ve hemşirelik yaklaşımı. *Annals of Health Sciences Research*, 6(1), 34–37.
- Rüzgar, Ş., Özerdoğan, N., & Yalçın, Ö. (2020). Üriner inkontinansın kadınların yaşam kalitesi ve yaşamlarının spiritüel boyutuna etkisi. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 50–58.
- Sarı, M. K., & Durna, Z. (2022). Geriatrik sendromlar ve bakım. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 9(1), 39–46.
- Sheng, Y., Carpenter, J. S., Ashton-Miller, J. A., & Miller, J. M. (2022). Mechanisms of pelvic floor muscle training for managing urinary incontinence in women: A scoping review. *BMC Women’s Health*, 22(1), 161.
- Şahin, N. H. (Ed.). (2024). *Güncel jinekoloji hemşireliği III*. Akademisyen Kitabevi. Erişim adresi : <https://books.akademisyen.net/index.php/akya/catalog/view/3132/6360/75829>, Erişim tarihi: 22.11.2025
- Tekeş, M., & Şahin, G. (2022). 65 yaş üstü kadınlarda üriner inkontinans görülme sıklığı ve yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Sakarya Üniversitesi Holistik Sağlık Dergisi*, 5(3), 404–417.
- Terzi, H. (2013). 18 yaş üstü kadınlarda üriner inkontinans sıklığı ve etkileyen faktörler. *Ege Tıp Dergisi*, 52(1), 15–19.
- Jansen, A., Tözün, M., & Arslantaş, D. (2013). Eskişehir ili Beylikova ilçe merkezinde 20 yaş ve üzeri kadınlar arasında üriner inkontinans, ilişkili faktörler ve depresyon. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 12, 231–242.
- Yavuz, B. B. (2008). Üriner inkontinans. *Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Dergisi*, 15(2), 21–22.
- Yıldız, Ş., & Turan, Z. (2021). Üriner inkontinansı olan kadınlarda hemşirelik yaklaşımları. *Sakarya University Journal of Holistic Health*, 4(3), 155–166.

BÖLÜM 35

Peri-İmplant Hastalıklar ve Metabolik Sendrom İlişkisi

Furkan Özgür¹ & Meltem Zihni Korkmaz²

¹ Uzm. Dt., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı, ORCID: 0009-0003-2806-1534

² Doç. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı, ORCID: 0000-0002-2574-0908

Giriş

Peri-implant hastalıklar, dental implantların uzun dönem başarısını etkileyen en önemli komplikasyonlardan biridir. Günümüzde hem prevelansı hem de klinik sonuçları açısından periodontolojinin temel çalışma alanlarından biri hâline gelmiştir.(Berglundh, Mombelli, Schwarz, & Derks, 2024) Peri-implant mukozitis ve peri-implantitis olarak iki ana gruba ayrılan bu hastalıklar, büyük ölçüde dental biyofilmin tetiklediği inflamatuvar süreçlerle ortaya çıkar.(Berglundh et al., 2024) Bununla birlikte son yıllarda, yalnızca lokal faktörlerin değil, sistemik sağlık durumunun da peri-implant dokular üzerindeki belirgin etkileri olduğu gösterilmektedir.(Galarraga-Vinueza, Pagni, Finkelman, Schoenbaum, & Chambrone, 2025) Obezite, metabolik sendrom ve kemik metabolizmasındaki bozukluklar, bu sistemik etkilerin en belirgin örneklerini oluşturmakta ve implant çevresi dokuların hem başlangıçta hem de inflamasyon sonrası iyileşme döneminde önemli ölçüde şekillenmesine katkıda bulunmaktadır.(Gurgel et al., 2025) Bu bölümde söz konusu üçlü sistemik faktörün peri-implant hastalıkların patogenezindeki rollerini, klinik kanıtları ve olası mekanizmaları ile birlikte ayrıntılı olarak incelemek amaçlanmaktadır.

Peri-implant mukozitis, implant çevresindeki yumuşak dokuda ortaya çıkan geri dönüşümlü inflamatuvar bir durumdur ve çoğunlukla plak birikimiyle ilişkilidir.(Berglundh et al., 2024) Buna karşılık peri-implantitis, yumuşak dokudaki inflamasyona ek olarak ilerleyici kemik kaybının eşlik ettiği, implant stabilitesini uzun vadede tehdit eden daha ciddi bir patolojidir.(Berglundh et al., 2024) Hastalığın ilerleme hızı, periodontal hastalıklara kıyasla genellikle daha yüksektir. Bu nedenle peri-implantitisin gelişiminde sistemik risk faktörleri özellikle önemli hâle gelir; çünkü inflamatuvar tepkide ortaya çıkan değişiklikler, immün yanıtın şekli ve kemik metabolizmasının dengesi doğrudan hastalığın biyolojik davranışını belirler.(Wang et al., 2025)

Obezite ve peri-implant hastalık ilişkisi

Obezite, periimplant sağlık açısından son yıllarda en güçlü risk faktörlerinden biri olarak görülmektedir.(Avery et al., 2025) Obez bireylerde adipoz dokunun artması, yalnızca enerji depolanması açısından değil, aynı zamanda immünolojik açıdan da büyük bir önem taşır. Adipoz doku aktif bir endokrin organ niteliğinde olup, TNF- α , IL-6 ve CRP gibi proinflamatuvar molekülleri yüksek düzeyde salgılar.(Ghassib, Chen, Zhu, & Wang, 2019) Bu kronik düşük dereceli inflamasyon hâli, hem oral dokularda hem de peri-implant bölgede inflamatuvar cevabın aşırı ya da düzensiz bir şekilde ortaya çıkmasına yol açabilir. (Ghassib et al., 2019) Aynı zamanda leptin, rezistin ve visfatin gibi adipokinlerdeki artış osteoklast aktivitesini tetikleyerek kemik rezorpsiyonunu hızlandırabilir.(Deepika, Bathina, & Armamento-Villareal, 2023; Reid, Baldock, & Cornish, 2018; Zhang, Zhang, Tan, Luo, & Jia, 2023) Buna karşın obezitede düzeyi düşen adiponektinin anti-inflamatuvar özelliği azaldığı için, peri-implant

dokular inflamasyona karşı daha savunmasız hâle gelir. Klinik çalışmalar, obez hastalarda peri-implantitis görülme olasılığının normal kilolu bireylere göre 1.5 ile 3 kat arasında arttığını göstermiştir.(Alves et al., 2020; Galarraga-Vinueza et al., 2025; Vohra, Alkhudairy, Al-Kheraif, Akram, & Javed, 2018) Bu hastaların peri-implant bölgelerinde sondalama derinliklerinin daha fazla olduğu, radyografik kemik kaybının daha hızlı seyrettiği ve tedaviye yanıtın daha düşük olduğu da bildirilmiştir.(Alves et al., 2020; Galarraga-Vinueza et al., 2025; Vohra et al., 2018)

Metabolik sendrom ve peri-implant hastalık ilişkisi

Metabolik sendrom (MetS) ise obezite ile sıklıkla iç içe geçen, ancak bağımsız olarak da peri-implant sağlığı üzerinde olumsuz etkiler oluşturan başka bir sistemik durumdur.(Gasmi Benahmed et al., 2022) MetS, abdominal obezite, insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon gibi bir dizi metabolik bozukluğun birlikte bulunduğu klinik bir tablodur.(de Oliveira et al., 2020; Gasmi Benahmed et al., 2022) Bu bileşenlerin her biri, peri-implant dokuların iyileşme kapasitesini ve biyolojik stabilitesini olumsuz yönde etkiler. Örneğin insülin direnci, fibroblast fonksiyonlarını baskılayarak kollajen sentezini azaltır ve bağ dokusu yenilenmesini zayıflatır.(Buranasin et al., 2023) Hiperglisemiye bağlı olarak oluşan ileri glikasyon son ürünleri (AGEs), osteoklast aktivitesini artırarak kemik kaybını hızlandırır.(Anagnostis, Florentin, Livadas, Lambrinoudaki, & Goulis, 2022; Wen, Liu, Jin, Sheng, & Liu, 2025) Dislipidemi, oksidatif stresi artırırken, hipertansiyon mikrosirkülasyonu bozarak peri-implant bölgedeki kan akışını olumsuz etkiler.(Anagnostis et al., 2022) Tüm bu mekanizmalar, implant çevresindeki inflamatuvar cevabın daha hızlı ve daha yıkıcı bir biçimde ilerlemesine yol açar. Klinik olarak MetS’li bireylerde daha derin peri-implant cepler, daha fazla sondalamada kanama ve belirgin radyografik kemik kaybı bildirilmiştir.(Kiama et al., 2018) Bu bireylerin peri-implant tedavilere verdiği yanıtın da daha yavaş olduğu görülmektedir.

Sistemik etkilerin en belirgin görüldüğü alanlardan biri de kemik metabolizmasıdır. Kemik dönüşümünün dengesi, implantın primer stabilitesi ve uzun dönemdeki başarısının temel belirleyicisidir.(Chen, Moriyama, Takemura, Rokuta, & Ayukawa, 2021) Osteoporoz gibi kemik mineral yoğunluğu azalmış durumlarda, kortikal kemik incelir, trabeküler yapının bütünlüğü bozulur ve implant çevresi kemik daha kırılgan hâle gelir.(Chen et al., 2021) Bu tür sistemik bozukluklar, implantın osteointegrasyon sürecini olumsuz etkileyebilir ve peri-implant kemik kaybının daha erken ortaya çıkmasına neden olabilir.(Chen et al., 2021) Bu nedenle panoramik radyografilerde mandibular kortikal indeks (MCI), mandibular kortikal genişlik (MCW), panoramic mandibular indeks (PMI) gibi ölçümler veya fraktal analiz gibi daha sofistike yöntemlerle kemik yapısının değerlendirilmesi, sistemik risk taşıyan hastalarda klinik açıdan değer taşımaktadır.(Karakus, Tassoker, & Basdemirci, 2025) Aynı şekilde D vitamini

eksikliği hem yeni kemik oluşumunun hem de immün yanıtın düzenlenmesinin bozulmasına yol açtığından peri-implantitis gelişimine yatkınlığı artırabilmektedir.(Toy et al., 2025)

Bu üç sistemik faktörün çoğu klinik durumda birlikte görülmesi, peri-implant hastalıkların gelişimi açısından kümülatif bir risk oluşturur.(de Oliveira et al., 2020) Obezite ve MetS'in yarattığı inflamatuvar yük ile kemik metabolizmasındaki bozuklukların birleşmesi, implant çevresi dokuların hem biyolojik bütünlüğünü hem de enfeksiyona karşı direncini önemli ölçüde azaltır.(de Oliveira et al., 2020) Bu durum klinikte erken dönemde belirgin inflamasyon, ilk yılda daha fazla kemik kaybı, hastalığın daha hızlı ilerlemesi ve cerrahi tedavilere daha zayıf yanıt şeklinde kendini gösterebilir.(de Oliveira et al., 2020; Silva, Brasileiro, Furlan, Cicareli, & Idalgo, 2024)

Sonuç

Bu nedenle peri-implant tedavisi planlanan her hastada sistemik durumun ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir. Hastanın BMI değerinin, bel çevresinin, kan şekeri ve lipid profillerinin, HbA1c ve D vitamini düzeylerinin bilinmesi, olası komplikasyon riskinin önceden öngörülmesine yardımcı olur. Riskli bireylerde implant yüklemesinin daha geç yapılması, iyileşme sürecinin daha dikkatli yönetilmesi, daha sık profesyonel bakım randevuları verilmesi ve gerekirse dahiliye veya endokrinoloji uzmanları ile işbirliği yapılması tedavi başarısını artıracaktır. Ayrıca sigara kullanımının bu sistemik faktörlerle birlikte peri-implant hastalık riskini eksponansiyel olarak artırdığı unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, obezite, metabolik sendrom ve kemik metabolizmasındaki bozukluklar peri-implant hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli ve bağımsız risk faktörleridir. Her biri farklı biyolojik mekanizmalar üzerinden etkili olsa da, ortak noktaları inflamasyonun şiddetini artırmaları, kemik ve bağ dokusu metabolizmasını bozarak iyileşme kapasitesini düşürmeleri ve tedaviye yanıtı olumsuz yönde etkilemeleridir. Bu nedenle peri-implant tedavinin başarısı, yalnızca mekanik ve cerrahi yaklaşımlarla değil, aynı zamanda hastanın sistemik sağlığının bütüncül bir biçimde değerlendirilmesiyle mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

- Alves, L. B., Coelho, T., de Azevedo, R. A., Dos Santos, J. N., Neves, F. S., & Cury, P. R. (2020). Systemic risk indicators for peri-implant diseases in individuals with implant-supported fixed prostheses: A cross-sectional study. *Int J Oral Implantol (Berl)*, 13(3), 255-266.
- Anagnostis, P., Florentin, M., Livadas, S., Lambrinoudaki, I., & Goulis, D. G. (2022). Bone Health in Patients with Dyslipidemias: An Underestimated Aspect. *Int J Mol Sci*, 23(3). doi:10.3390/ijms23031639
- Avery, D., Morandini, L., Sheakley, L., Alajmi, A., Bergey, L., Donahue, H. J., . . . Olivares-Navarrete, R. (2025). Obesity prolongs the pro-inflammatory response and attenuates bone healing on titanium implants. *Acta Biomater*, 192, 473-486. doi:10.1016/j.actbio.2024.11.040
- Berglundh, T., Mombelli, A., Schwarz, F., & Derks, J. (2024). Etiology, pathogenesis and treatment of peri-implantitis: A European perspective. *Periodontol 2000*. doi:10.1111/prd.12549
- Buranasin, P., Kominato, H., Mizutani, K., Mikami, R., Saito, N., Takeda, K., & Iwata, T. (2023). Influence of Reactive Oxygen Species on Wound Healing and Tissue Regeneration in Periodontal and Peri-Implant Tissues in Diabetic Patients. *Antioxidants (Basel)*, 12(9). doi:10.3390/antiox12091787
- Chen, X., Moriyama, Y., Takemura, Y., Rokuta, M., & Ayukawa, Y. (2021). Influence of osteoporosis and mechanical loading on bone around osseointegrated dental implants: A rodent study. *J Mech Behav Biomed Mater*, 123, 104771. doi:10.1016/j.jmbbm.2021.104771
- de Oliveira, P., Bonfante, E. A., Bergamo, E. T. P., de Souza, S. L. S., Riella, L., Torroni, A., . . . Coelho, P. G. (2020). Obesity/Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus on Peri-implantitis. *Trends Endocrinol Metab*, 31(8), 596-610. doi:10.1016/j.tem.2020.05.005
- Deepika, F., Bathina, S., & Armamento-Villareal, R. (2023). Novel Adipokines and Their Role in Bone Metabolism: A Narrative Review. *Biomedicines*, 11(2). doi:10.3390/biomedicines11020644
- Galarraga-Vinueza, M. E., Pagni, S., Finkelman, M., Schoenbaum, T., & Chambrone, L. (2025). Prevalence, incidence, systemic, behavioral, and patient-related risk factors and indicators for peri-implant diseases: An AO/AAP systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*, 96(6), 587-633. doi:10.1002/jper.24-0154
- Gasmi Benahmed, A., Gasmi, A., Tippairote, T., Mujawdiya, P. K., Avdeev, O., Shanaida, Y., & Bjørklund, G. (2022). Metabolic Conditions and Peri-Implantitis. *Antibiotics (Basel)*, 12(1). doi:10.3390/antibiotics12010065

- Ghassib, I., Chen, Z., Zhu, J., & Wang, H. L. (2019). Use of IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-8 biomarkers to distinguish peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*, 21(1), 190-207. doi:10.1111/cid.12694
- Gurgel, B., Souza, R., Vajgel, A., Cabral, M. F., Almeida, M., & Almeida, R. (2025). Are Dyslipidemias a risk factor for Peri-Implant complications? A Systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Dent*, 17(4), e461-e473. doi:10.4317/jced.62241
- Karakus, R., Tassoker, M., & Basdemirci, M. (2025). Assessment of cortical and trabecular bone structure in the mandible of patients with Behçet's Disease. *BMC Oral Health*, 25(1), 323. doi:10.1186/s12903-025-05667-2
- Kiama, C. N., Wamicwe, J. N., Oyugi, E. O., Obonyo, M. O., Mungai, J. G., Roka, Z. G., & Mwangi, A. (2018). Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in an urban population of adults living with HIV in Nairobi, Kenya. *Pan Afr Med J*, 29, 90. doi:10.11604/pamj.2018.29.90.13328
- Reid, I. R., Baldock, P. A., & Cornish, J. (2018). Effects of Leptin on the Skeleton. *Endocr Rev*, 39(6), 938-959. doi:10.1210/er.2017-00226
- Silva, G., Brasileiro, H., Furlan, I., Cicareli, A. J., & Idalgo, F. (2024). Major clinical outcomes of the relationship of metabolic syndrome with the success of dental implants: the systematic review. *MedNEXT Journal of Medical and Health Sciences*, 5. doi:10.54448/mdnt24S102
- Toy, V. E., Sabancı, A., Dündar, M., Dişli, F., Yildiz, S., & Aral, K. (2025). Vitamin-D Insufficiency Leads to Interleukin-10 Reduction in Peri-Implant Tissues: A Case-Control Study. *Clin Implant Dent Relat Res*, 27(1), e13425. doi:10.1111/cid.13425
- Vohra, F., Alkhudairy, F., Al-Kheraif, A. A., Akram, Z., & Javed, F. (2018). Peri-implant parameters and C-reactive protein levels among patients with different obesity levels. *Clin Implant Dent Relat Res*, 20(2), 130-136. doi:10.1111/cid.12556
- Wang, H. L., Avila-Ortiz, G., Monje, A., Kumar, P., Calatrava, J., Aghaloo, T., . . . Rosen, P. S. (2025). AO/AAP consensus on prevention and management of peri-implant diseases and conditions: Summary report. *J Periodontol*, 96(6), 519-541. doi:10.1002/jper.25-0270
- Wen, Z., Liu, X., Jin, W., Sheng, Z. F., & Liu, H. (2025). Unlocking the connection: hemoglobin glycation index as a key driver of bone loss in diabetes-related osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 16, 1574064. doi:10.3389/fendo.2025.1574064
- Zhang, Y., Zhang, Y., Tan, Y., Luo, X., & Jia, R. (2023). Increased RBP4 and Asprosin Are Novel Contributors in Inflammation Process of Periodontitis in Obese Rats. *Int J Mol Sci*, 24(23). doi:10.3390/ijms242316739

BÖLÜM 36

Kanatlılarda Sternum'un Anatomik Yapısı

Zekeriya Özüdoğru ¹ & Mehmet Can²

¹ Prof. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı
Orcid:0000-0001-9409-026X

² Prof. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı
Orcid:0000-0001-9409-026X

GİRİŞ:

Kuşların organize uçuşu, biyolojide en kolay gözlemlenebilen, ancak incelenmesi en zor olgulardan biridir. Organize gruplar halinde uçan kuşlar genellikle çizgi formasyonları ve küme formasyonu olarak iki şekilde uçarlar. Çizgi formasyonları, su kuşları gibi büyük kuşların tipik özelliğidir; kuşlar tek sıralar halinde, genellikle birbirine yapışık “V” harfi şeklinde uçarlar. Bu gruplara örnek olarak kazlar verilebilir. Kuşların V şeklinde uçuşmasının temel amacı enerji tasarrufu sağlamaktır. Bu uçuş düzeni enerji verimliliğini artırır. Kuşlar göç ederken veya yiyecek ararken V şeklinde uçuş eğilimindedir. Genellikle öndeki bir kuş yolu gösterir (Bajec ve Heppner, 2009).

Küme formasyonları genellikle, güçlü bir üç boyutlu karaktere sahip, daha düzensiz düzenlerde uçan güvercinler veya sığırcıklar gibi çok sayıda küçük kuştan oluşur. Gruplar, senkronize ve görünüşte eş zamanlı hızlı yön değişiklikleriyle tanımlanır. En yaygın olarak öne sürülen hipotez, yakın aralıklı küme sürülerinin, muhtemelen avcıya çarpma riskini artırarak, şahinler gibi hava avcılarına karşı koruma sağladığıdır. Sığırcık ve kıyı kuşlarının bir şahin tarafından saldırıya uğradığında sıkıca bir araya toplandıkları örnekler bildirilmiştir (Major ve Dill 1978).

Memelilere göre kanatlılarda uçmayı kolaylaştıracak bazı osteolojik değişiklikler mevcuttur. Bunlardan en önemlisi göğüs kafesinin bir uzantısı olarak gelişen kanattır. Kanat, ossa cinguli extremitatum thoracicarum (scapula, clavicula ve os coracoideus) adı verilen üç kemikten oluşan bir kuşakla vücuda bağlanır. Ossa membri thoracici sırasıyla scapula, clavicula, os coracoideus, humerus, antebrachium (ulna ve radius), carpus, metecarpus ve digiti kemiklerinden oluşur. Lumbal ve sacral omurlar birbiri ile kaynaşarak tek parça halinde os lumbosacrale’yi meydana getirmişlerdir. Ayrıca bu bölümde detaylı olarak anlatılacak olan sternum, uçmayı kolaylaştıracak bir şekilde bazı değişikliklere uğramıştır (Dursun, 2008).

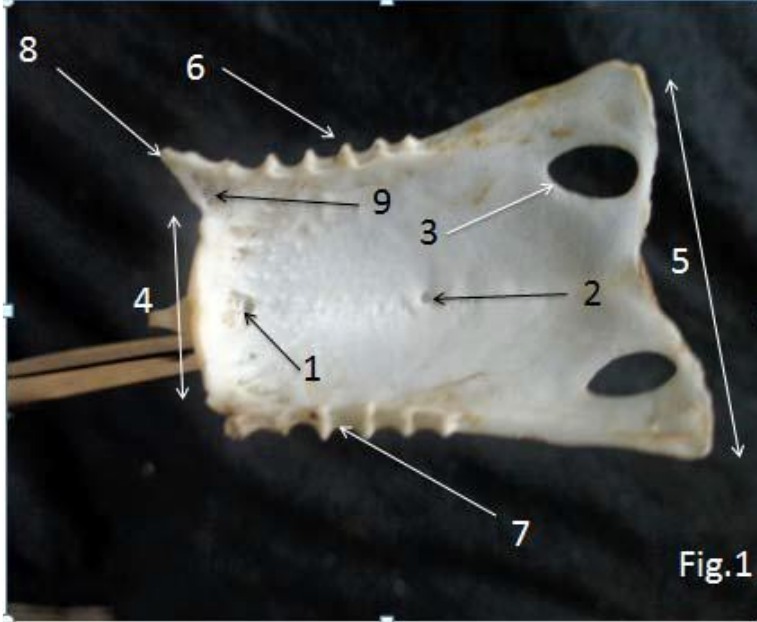
Sternum:

Göğüs kemiği (sternum), vücut boşluğunun ön-karın kısmında bulunan, büyük ve bölünmemiş bir kemiktir. Çoğu karasal omurgalının göğüs kafesinin ventral orta hattında bulunur ve köprücük kemikleri ve kaburgaların ventral uçlarıyla eklem yapar.

Sternum, kuş iskeletindeki en büyük kemiklerden biridir, kanat kemiklerinin eklemelenmesi için bir çapa görevi görür ve omurga benzeri bir yapı kanat kaslarına tutunma sağlar. Uçuş kasları için kaldıraç görevi görerek uçuş mekanizmasını kolaylaştırır. Ancak yürüyen kuşlarda ve zayıf uçucularda, omurga ve göğüs kemiğindeki farklılıklar uçmalarını engeller (Jayachitra ve ark., 2015).

Kuşlarda sternum, corpus sterni (sternum gövdesi), rostrum sterni ve carina sterni olmak üzere üç ana bölümden oluşur.

Sternum, genel anatomik özelliklere, hareket kabiliyetine ve yaşam alanına bağlı olarak özellikle kuş türlerinde farklılık gösterir. Kargada (Sunilkumar ve ark., 2019) sternum'un uzunluğu 4.63 cm, genişliği 2.65 cm; evcil kümes hayvanlarında 15 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde; ördekte 11 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğindedir (Sumena ve Lucy, 2015). Duzler ve ark., (2006) uçan kuş grubunda göğüs kemiğinin genişliğinin 2,4 cm ile 6,5 cm arasında değiştiğini bildirmişlerdir.



Şekil 1: Şahin göğüs kemiği gövdesinde bulunan oluşumlar

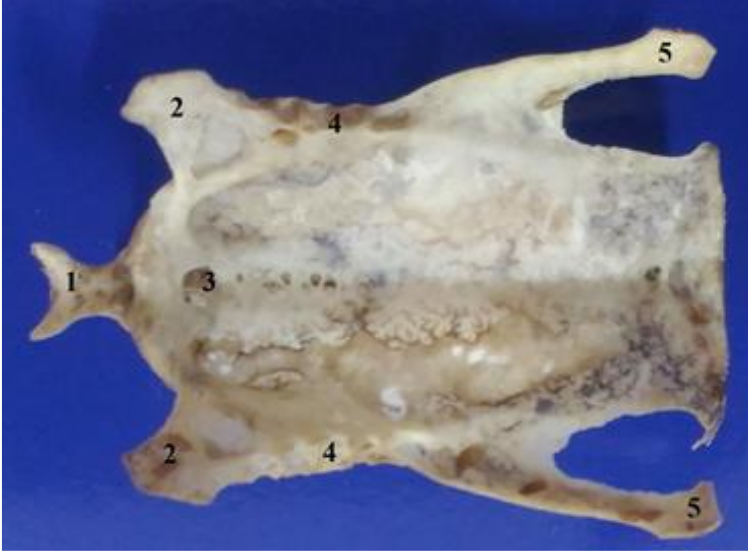
1,2. Foramen pneumaticum medianum; **3.** Foramen ovale; **4.** Rostrum sterni; **5.** Metasternum veya poc. xiphoideus; **6,7.** Kaburgalar için eklem yüzleri; **8.** Processus lateralis cranialis; **9.** Foramen pneumaticum

Benekli gagalı pelikan'nın (Sathyamoorthy vd., 2012) sternum'u dörtgen ve tekne, tepeli pelikanınki ise (İlgün, 2019) kayık şeklindedir. Hindi, tavus kuşu, ördek ve ak göğüslü sutavuğu'nda öne doğru çıkıntı yapan tekne şeklinde (Pathak ve ark., 2017), tüm deve kuşlarında omurgası olmayan geniş, pürüzsüz, plaka benzeri bir kemiktir ve kase şeklindedir (Brett ve Hopkins, 1991). Orman ötleğeninde (Sinha vd., 2024) büyük, geniş ve dörtgen, atmaca, karga ve ördekte dikdörtgen şeklindedir (Jayachitra ve ark., 2015; Sunilkumar ve ark., 2019 ve John ve ark., 2014a).

Kuşlarda sternum, corpus sterni (sternum gövdesi), rostrum sterni ve carina sterni olmak üzere üç ana bölümden oluşur.

Rostrum Sterni:

Rostrum, vücudun göğüs kemiğinin önündeki kısmıdır. Rostrum kökünün her iki tarafında, korakoid kemikle eklemleşmeye yarayan uzunlamasına eklem yüzleri bulunur. Bu yüzlerin altında, sulcus articularis coracoideus (Duzler ve ark., 2006) adı verilen enine bir oluk bulunur. Bu oluk, iki eşit olmayan dudakla sınırlıdır. Baykuş ve karganın üst dudağında merkezi bir çentik bulunurken, güvercinde çentiğin yerinde küçük bir kemik kütlesi bulunur. Baykuşun ventral dudağı ortada künттür ve her iki yanında iki belirgin çentik vardır. Güvercinde ise sivridir. Rostrum, kargada iyi gelişmiş bir 'Y' harfi şeklinde bir yapıya dönüşmüştür (John ve ark., 2014b).



Şekil 2: Karga sternum'unun dorsalden görünümü

1. Manubrium sterni; 2. Processus lateralis cranialis; 3. Foramen pneumaticum; 4. Kaburgalar için eklem yüzleri; 5. Processus lateralis caudalis.

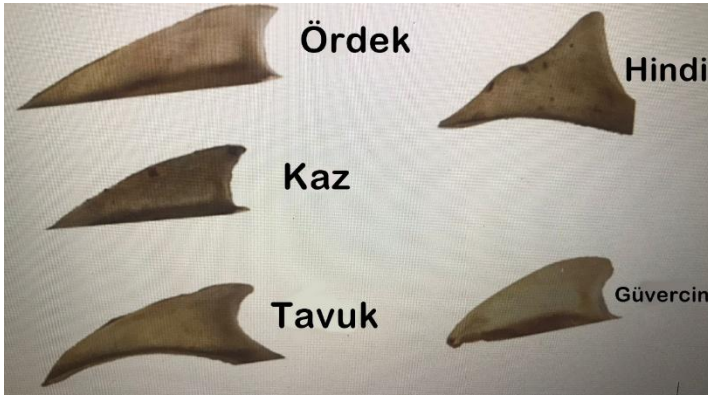
Güvercin göğüs kemiğinin rostrumu, iki ayrı uzantıdan oluşur ve dorsal ve ventral dudaktan bağımsız olarak bulunur (Dewangan ve ark., 2014). Tomar ve ark. (2011), çaylak sternum'unda rostrum olmadığını bildirmişlerdir. Bodkhe ve ark., (2006) tarafından akbaba da göğüs kemiğinde kısa bir rostrum gözlemlenirken, King ve McLelland (1975) evcil kümes hayvanlarında belirgin bir rostrum gözlemlenmişlerdir. Tepeli pelikanda (İlgün, 2019) rostrum sterni'yi oluşturan spina externi rostri'nin üçgen şeklinde olduğu ve margo caudalis sterni'nin, incisura lateralis ile keskin bir çentik oluşturduğu, çamurcunda (Can ve ark., 2010), rostrum sterni'nin cranial ucu da tek parça halinde spina externa'nın bulunduğu bildirilmiştir.

Carina sterni (omurga):

Carina sterni (omurga), sternum gövdesinden kranio-kaudal olarak uzanan ventral, dikey bir çıkıntıdır (King ve McLelland, 1975). Çoğu kuşta "karinat" olarak adlandırılan carina sterni, iki güçlü kas olan m. pectoralis ve m. Supracoracoideus'n yapışma yeridir (Düzler vd., 2006). Pectoral kas, aşağı vuruşta kanadı aşağı indirirken, m. supracoracoideus yukarı vuruşta kanadın ana kaldırıcısıdır ve kalkış için en önemli kastır. Her iki kas da sternumun karinasından (omurga) kaynaklanır. Uçan kuşlarda, omurga veya karina, uçuş kası bağlantısı için iyi gelişmiştir (karinat sternum olarak adlandırılır). Uçamayan kuşlarda omurgasız veya "ratite sternum" bulunur (John vd., 2014b).

Çok çeşitli kuş türlerinde, pektoralis kasları kuşun vücut kütlelerinin ortalama %17'sini oluştururken, supracoracoideus kasları %2-4'ünü oluşturur; bu iki uçuş kası grubu birlikte, bir kuşun vücut kütlelerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Buna karşılık, insanların pektoralis kasları vücut kütlelerinin yaklaşık %0,5'ini oluşturur (Biewener, 2022).

Sternum, özellikle uçan kuşlarda kas bağlantıları için bir yüzey alanı ile karakterizedir (Lowi-Merri vd., 2021). Karina sterni'nin şekli doğrudan uçuş yeteneği ile ilişkilidir. Uçan kuşlarda daha yüksek, yürüyen kuşlarda ise daha kısadır (Baumel & Witmer, 1993). Ayrıca sternal ölçümlerin üç farklı hareket grubunda (uçan, yüzen ve yürüyen) farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Düzler vd., 2006). Güvercinlerde karina sterni ince ve uzundur. Sternumun kaudal kenarına kadar ulaşırken, karga ve baykuşlarda daha kranial olarak sonlanır (John vd., 2014b). Ayrıca carina, güvercinlerde ördek ve kazlara göre daha gelişmiştir (Nickel ve diğerleri, 1977).



Şekil 3. Carina sterni örnekleri

Uçan, yüzen ve karasal olmak üzere farklı hareket tiplerine sahip kuşların kullanıldığı bir çalışmada carina sterni'nin şekli geometrik morfometrik yöntemlerle incelenmiştir. Çalışmada ördekler ve tavukların daha geniş bir şekil çeşitliliği gösterdiği, güvercinler en az farklılığa sahip türler olduğu tespit edilmiştir. Hindideki margo cranialis carinae diğer türlerle karşılaştırıldığında en yassıdır. Tavuklarda, apeks karina, karina sterninin tabanından daha kaudaldedir. Ördeklerde karina sterninin margo cranialis'i içbükeydir (Gündemir ve ark., 2023).

Corpus sterni:

Sternum iki kenardan, iki yüzeyden ve iki uçtan oluşur. Ördekte (Nickel ve ark., 1977) ve orman çalığı'nda (Sinha ve ark., 2023) sırt yüzeyi derin içbükey, ventral yüzey ise dışbükeydir. Sutavüğünde sternal gövdenin sırt yüzeyi kabaca piramidal ve tabanı kranial, tepesi ise kaudaldır (Wani ve ark., 2017). Omurganın kranial ucu, orman çalığı'nda spina sterni oluşturacak şekilde çıkıntılıdır (Sinha ve ark., 2023), buna karşılık spina sterni Emu'da (Jayachitra ve ark., 2015) ve çaylak'ta (Tomar ve ark., 2011) yoktur. Tavuskuşu'nda spina sterni, kalın dorsokranial kenarlı, ince ve keskin ventral kenarlı büyük bir dörtgen plakadır; soysa Hindi'de düz ventral kenarlı nispeten küçük dörtgen şekilli bir plakadır (Pathak ve ark., 2017). Makavda kanca benzeri, güçlü, uzun ve geniş bir spina sterni bulunur (Sreeranjini ve ark., 2015). Makavda spina sterni, sternum gövdesinin ön sınırının hemen altında bulunurken, Kuş'ta sternum gövdesinin dorsal yüzeyinin devamı olarak çıkıntı yapar. Oysa kümes hayvanlarında (Nickel ve ark., 1977), hindi ve tavus kuşlarında (Pathak ve ark., 2017), oluğun dorsal ve ventral kenarlarından iki uzantı ortaya çıkar ve bunlar birleşerek orta dikey kemiksi bir plaka olan spina sterni'yi oluşturur ve aralarında bir açıklık bırakır.

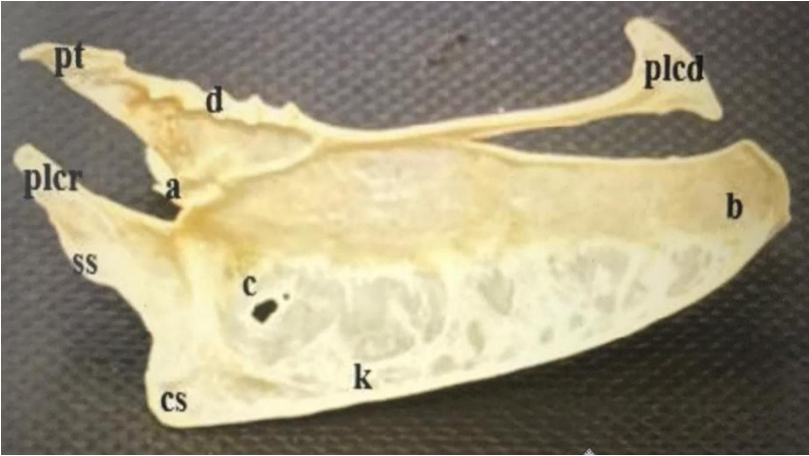
Sternumun ön sınırında bulunan processus lateralis cranialis'in baykuş, güvercin ve karganın göğüs kemiğinde tek bir çift olarak bulunduğu ve baykuşta oldukça gelişmiş, kargada orta derecede gelişmiş, güvercinde ise oldukça küçülmüştür (John ve ark. (2014). Tavukta bu çıkıntı çok büyük (Nickel ve ark. (1977), ördek, kaz ve tepeli yılan kartalı'nda küçük (Choudhary ve ark., 2018), güvercinde ise çok kısadır (Nickel ve ark., 1977).

Avustralyada yaşayan deve kuşundan sonra en büyük uçamayan kuş olan emu'larda kranial lateral çıkıntılar kısa, geniş ve yassıdır. (Jayachitra ve ark., 2015). Yeşil Kanatlı Makav'da her iki taraftaki ön ve yan sınırın birleşim yerinde kısa, güdük benzeri bir processus lateralis cranialis'in varlığı bildirilmiştir (Sreeranjini ve ark., 2015).

Sundari ve ark., (2021), kuyruk kenarının lateral kenarla birleştiği yerin her iki tarafında, içe doğru eğimli, uzun, kaudal yönde bir processus lateralis caudalis'in bulunduğunu ve kümes hayvanlarında iki, kuğularda ise tek bir çıkıntı halinde olduğunu bildirmişlerdir.

Karga ve baykuşta tek güvercinlerde her iki tarafta farklı seviyelerden kaynaklanan ikişer adet kaudolateral çıkıntı vardır. (John ve ark., 2014b). Orman çalığışu'nda (Sinha ve ark., 2023), ördek, beyaz göğüslü su tavuğı'nda (Pathak ve ark., 2017) ve evcil kanatlılarda (Nickel ve ark., 1977) düz proksimal uçlara sahip sternum gövdesinin her iki tarafından uzun caudo-lateral uzantılar ortaya çıkar. Proksimal ucunda, orman çalığışu'nda ters 'T' şeklinde bir yapı oluşturan plaka benzeri bir yapı bulunurken, evcil kanatlılarda bu uzantı uzun, dar ve terminal kısmında genişlemiştir (Nickel ve ark., 1977). Bu uzantı, orman çalığışu'nda (Sinha ve ark., 2023), tavuk'ta (Nickel ve ark., 1977) sternumun kuyruk ucuna kadar ulaşmaz.

Yeşil kanatlı makavda, processus lateralis caudalis'ler her iki tarafta median trabeküllerle birleşir; ancak, güvercin'de kaudolateral uzantılardan öne doğru iki kanca benzeri çıkıntı bulunur (Sreeranjini ve ark., 2015). Kaudolateral uzantılar Emu'da (Ramayya ve ark., 2007) ve çaylakta (Tomar ve ark., 2011) yoktur. Sutavuşunda kaudolateral uzantılar uzun ve incedir ve her iki tarafta birer tane olmak üzere oval bir çentik içerir ve Sternum gövdesinin kuyruk ucunun oldukça gerisinde sonlanır (Wani ve ark., 2017). Sternumun orta parçası ile caudolateral çıkıntı arasında oval bir çentik şeklinde foramen ovale bulunur (Nickel ve ark., 1977).



Şekil 4. Sternum'un lateralden görüntüsü

a; Os coracoideus'un eklem yüzü, **b;** Metasternum veya poc. xiphoideus; **c;** Foramen pneumaticum; **d;** Kaburgalar için eklem yüzleri; **plcr;** Processus lateralis cranialis; **plcd;** Processus lateralis caudalis; **pt;** processus thoracicus; **ss;** spina sterni; **cs;** carina sterni.

Bu foramen, orman çalığışu'nda (Sinha ve ark., 2023), tavus kuşu, hindi ve ördek'te çok daha geniş, ak göğüslü su tavuğı'nda oldukça dardır (Pathak ve ark., 2017). Güvercin'de arka sınırın yakınında iki belirgin oval foramen bulunur. Tavuk, ördek ve kaz'da uzun kaudolateral çıkıntıların varlığı nedeniyle, belirgin delikler yerine çentikler (Nickel ve ark., 1977) bulunur.

Ördeğin göğüs kemiği, vücudun lateral sınırının arkasında her iki tarafta ince çubuk benzeri processus lateralis caudalis'e sahiptir ve bu çıkıntı ile göğüs kemiği gövdesi arasında derin oval bir çentik oluşmuştur. Hindide, lateral sınırdaki caudolateral çıkıntı, medial ve lateral çıkıntı olarak ikiye ayrılmıştır. Lateral bölüm geniş ve levha şeklindedir. Medial bölüm uzun ve dar olup, kendisiyle vücudun lateral sınırı ve ayrıca kendisiyle lateral bölüm arasında oval çentikler oluşturur (Nickle ve ark., 1977).

Tavukta processus lateralis caudalis'in kökeninden dışa ve geriye doğru ikinci bir çıkıntı, processus thoracicus uzanır. Bunun ucu da kürek gibi genişlemiştir. Su kuşlarında bu çıkıntı mevcut değildir. Güvercinde tavuktakine denk düşen ayrı bir processus thoracicus vardır ve bu çıkıntı processus lateralis caudalis ile birleşerek sternumun yan kenarıyla aralarında foramen ovale isimli bir delik meydana getirirler (Dursun, 2002).

Metasternum veya poc. xiphoideus ördek, beyaz göğüslü su tavuğunda üçgen şeklindeyken (Pathak ve ark., 2017), kümes hayvanında uzun ve dardır (Grahame, 1960). Tavus kuşunda sığdır ve giderek daralır ve künt, sivri bir uçla sonlanır, hindi'de kaşık gibi derin içbükeydir, kranial olarak dar, kaudal olarak geniştir ve yuvarlak bir uçla sonlanır (Pathak ve ark., 2017). Emu'da büyük ve kase şeklinde bir metasternum bulunur (Ramayya ve ark., 2007).

Metasternum'un dorsal yüzeyinde, pnömatik delikler, tavuk'ta (Nickel ve ark., 1977), orman çalığı'nda (Sinha ve ark., 2023) ve tavus huşu'nda (Pathak ve ark., 2017) orta hatta bulunur. Ak göğüslü su tavuğunda lateral kenarda pnömatik foramen yoktur (Pathak ve ark., 2017). Hindi'de orta hatta pnömatik foramen bulunmazken, göğüs kemiği gövdesinin orta hattının her iki tarafında birkaç büyük ve küçük foramina pnömatica bulunur (Jaychitra ve ark., 2015). Evcil tavuklarda (Nickel ve ark., 1977) yalnızca bir büyük pnömatik foramen bulunur.

Ördek'te, sternumun ön kenarına yakın, dikkat çekici derecede belirgin bir foramen pneumaticum medianum bulunur, ancak sternumun dorsal yüzeyinde başka bir foramina pneumatica bulunmaz. Ak göğüslü su tavuğunda foramen pneumaticum medianum bulunmaz, ancak göğüs kafesinin gövdesinin kranial sınırına yakın, orta hattın her iki tarafında iki küçük foramina pneumatica bulunur. Su tavuğunda, sternumun en kranial ucunda bir median oluk bulunur ve bu oluğun üzerinde, gövdenin ventral yüzeyiyle iletişim kuran uzun bir median pnömatik foramen bulunur. Sternumda bulunan pnömatik foramen, klaviküler hava kesesiyle ilişkilidir ve kanat yükünü güç kaybı olmadan düşürmeye yardımcı olur.

Sonuç:

Tavuk, tavus kuşu ve hindi gibi alçaktan uçan kuşlarda sternumda bulunan processus lateralis cranialis, processus thoracicus ve processus lateralis caudalis, yüksekte uçan kuşlara (yani çaylak, karga, papağan ve güvercin vb.) kıyasla iyi gelişmiştir. Bu farklılıklar, alçaktan uçan kuşlarda vücut ağırlığına kıyasla daha ağır göğüs kaslarından ve çok daha az gelişmiş uzantılara sahip olan Emu ve Devekuşu gibi daha az uçan kuşlarda uçuş çeşitliliği ve vücut yöneliminden, orman çalığı ve serçede sıçrama alışkanlıklarından kaynaklanıyor olabilir. Su kuşlarında ise bu uzantıların yönü tamamen farklıdır ve bu da adaptasyona bağlı farklılaşma ve değişimi gösterir.

Kaynakça:

- Bajec, I. L., & Heppner, F. H. (2009). Organized flight in birds. *Animal Behaviour*, 78(4), 777-789.
- Baumel, J. J. (1993). Handbook of avian anatomy: nomina anatomica avium. *Publications of the Nuttall Ornithological Club (USA)*. no. 23.
- Biewener, A. A. (2022). Biomechanics of avian flight. *Current biology*, 32(20), R1110-R1114.
- Brett, A., & Hopkins, M. S. (1991). Anatomy of ostriches, emus and rheas. *The ratite encyclopedia*, 32-36.
- Can, M., Özdemir, D., & Özüdoğru, Z. (2010). Çamurcun (*Anas crecca*) iskelet sistemi üzerinde makro-anatomik araştırmalar I. skeleton axiale. *Firat Üniv Sağ Bil Vet Derg*, 24(3), 123-127.
- Choudhary, O. P., Kalita, P. C., Rajkhowa, T. K., Arya, R. S., Kalita, A., & Doley, P. J. (2019).
- Gross morphological studies on the sternum of crested serpent eagle (*Spilornis cheela*). *Indian Journal of Animal Research*, 53(11), 1459-1461.
- Deewangan, B. K., Ingole, S. P., Chaurasia, D., & Singh, J. (2014). Morphometry of sternum of blue rock pigeon (*Columba livia*). *Indian Veterinary Journal*, 91(04), 47-49.
- Dursun, N. (2002). Evcil kuşların anatomisi. *Medisan Yayınevi, Ankara*.
- Duzler A, Ozgel O, Dursun N. Morphometric Analysis of the Sternum in Avian Species. *Turk. J Vet. Anim. Sci*. 2006; 30:311-314.
- Grahame, T. (1960). The Structure of the Fowl. *Bradley's, Oliver and Boyd, Edinburgh and London*.
- Gündemir, M. G., Szara, T., Spataru, C., Demircioglu, I., Turek, B., Petrovas, G., & Spataru, M. C. (2023). Shape differences of the Carina sterni in birds of various locomotion types. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 52(2), 190-196.
- Ilgün, R. (2019). Macro-anatomy of the bones of thoracic limb in Dalmatian Pelican (*Pelecanus crispus*). *Brazilian Journal of Poultry Science*, 21(01).
- Jayachitra, S., Balasundaram, K., & Paramasivan, S. (2015). Comparative gross anatomical studies on the sternum of emu, turkey and duck. *Journal of Animal Research*, 5(2), 385-387.

- John, M. A., Mamde, C. S., Baba, O. K., & Rohankar, R. U. (2014a). Anatomical studies on sternum of pigeon hawk (*Falco columbarius*). *Indian Journal of Poultry Science*, 49(2), 231-233.
- John, M. A., Sasan, J. S., Ahmed, K., Tomar, M. P. S., Ahmad, A., & Singh, A. D. (2014b).
- Morphometry of sternum of pigeon, crow and owl. *Indian Veterinary Journal*, 91(03), 40-41.
- King, A. S., & McLelland, J. (1975). *Outlines of avian anatomy* (pp. 154-pp).
- Lowi-Merri, T. M., Benson, R. B., Claramunt, S., & Evans, D. C. (2021). The relationship between sternum variation and mode of locomotion in birds. *BMC biology*, 19(1), 165.
- Major, P. F., & Dill, L. M. (1978). The three-dimensional structure of airborne bird flocks. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 4(2), 111-122.
- Nickel R, Schummer A and Seiferle E (1977) *Anatomy of the Domestic Birds*. 2nd edn, Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg. pp: 10-12.
- Pathak, A., Gupta, S. K., Verma, A., Farooqui, M. M., Prakash, A., & Kumar, P. (2017). Comparative gross anatomy of the sternum in peacock (*Pavo cristatus*), Turkey (*Meleagris gallopavo*), duck (*Anas platyrhynchos*) and white-breasted waterhen (*Amaurornis phoenicurus*). *Journal of Animal Research*, 7(3), 501-505.
- Ramayya, P. J., Rao, T. S., Lakshmi, M. S., & Ravindrareddy, Y. (2007). Gross anatomical studies on the sternum and ribs of emu (*Dromaius novaehollandiae*). *Indian Journal of Poultry Science*, 42(1), 112-114.
- Sathyamoorthy, O. R., Thirumurugan, R., Senthil Kumar, K., & Jayathangaraj, M. G. (2012). Gross anatomical studies on the sternum and clavicle of spot-billed pelican (*Pelecanus philippensis*). *Tamilnadu Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 8(3), 166-170.
- Sreeranjini, A. R., Ashok, N., Indu, V. R., Lucy, K. M., Maya, S., & Chungath, J. J. (2015). Gross anatomical features of the sternum of green-winged macaw (*Ara chloroptera*). *Indian Journal of Animal Research*, 49(6), 860-862.
- Sinha, R., Pathak, A., Singh, A., Verma, A., & Singh, S. P. (2024). Gross anatomical study on the Sternum of Jungle Babbler (*Argya striata*). *Indian Journal of Veterinary Anatomy*, 35(2), 143-146.
- Sumena KB, Lucy KM. Comparative studies on keel bones of black drongo, domestic fowl and duck. Proceedings of seventh Kerala veterinary science congress. ISSN 2394-255X, 2015, 461-463.

- Sundari, R. K., Kantepudi, A., & Nalla, R. (2021). Comparative Gross Anatomical Features of the Sternum of Black Swan (*Cygnus atratus*) and the Domestic Fowl (*Gallus gallus*).
- Sunilkumar, N. S., Sumena, K. B., Maya, S., Ashok, N., Lucy, K. M., Indu, V. R., & Sreeranjini, A. R. (2019). Gross anatomical studies on the sternum of crow (*Corvus splendens*). *Int J Vet Sci Anim Husb*, 4, 34-5.
- Tomar, M. P. S., Vaish, R., Parmar, M. K., Shrivastav, A. B., & Tiwari, Y. (2011). Gross morphometrical studies of sternum of pariah kite (*Milvus migrans*). *Veterinary World*, 4(4), 171.
- Wani, S. U. A., Pathak, S. K., John, M. A., Ahmad, K., Sheikh, F. A., & Ishaque, S. (2017). Gross morphological studies on sternum of common moorhen (*Gallinula chloropus*). *Int J Curr Microbiol Appl Sci*, 6(6), 1489-92.

BÖLÜM 37

Kanatlılarda Ossa Membri Thoracici'nin Anatomisi

Zekeriya Özüdoğru¹

¹ Prof. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı
Orcid:0000-0001-9409-026X

GİRİŞ

Kuş kanat iskeleti, genellikle ince kortekslere sahip, hava dolu kanat kemikleri sayesinde hafifletilmiştir ve kemik uçlarında küçük kemiksi ('trabeküler') destekler bulunur. Kanat kemiği elemanlarının sayısının ve boyutunun azalması, şahinler ve kartallar gibi büyük kuşlarda 2-4 Hz'den, çok daha küçük sinek kuşlarında 40 Hz'in üzerine kadar değişen yüksek frekanslarda kanadın hızlandırılması ve yavaşlatılması için gereken enerjiyi önemli ölçüde azaltır. Sternumun geniş ventral omurgası, öndeki furcula ile humerusun deltopektoral çıkıntısının ventral yüzeyine yerleşen ana aşağı vuruş kası olan m. pectoralis için geniş bir bağlanma alanı sağlar. Ventral sternal omurga, ana yukarı vuruş kası olan m. supracoracoideus için de geniş bir bağlanma alanı sağlar. Kuşun gövdesi boyunca ventral olarak yer almasına rağmen, m. supracoracoideus, omuzdaki kanadı, dorsal olarak özel bir kasnak benzeri triosseus kanalının üzerinden geçen ve humerusun dorsal proksimal yüzeyine yerleşen uzun bir tendon aracılığıyla yükseltir. Sternum hem torasik kaburgalar hem de ön tarafta korakoidler tarafından desteklenir. Furcula ve birkaç eklem bağıyla birlikte, güçlü korakoidler omuz eklemine pasif olarak destekler ve büyük kanat kuvvetlerini kuşun toraksına etkili bir şekilde iletmek için sıkıştırıcı destek görevi görür. Kuşların hava dolu humerusu (ve diğer birincil kanat kemikleri), hem dorsoventral eğilme hem de burulma yüküne karşı etkili bir enine kesit şekline sahiptir. Bu yükler, aşağı doğru vuruş sırasında kanat üzerinde etki eden aerodinamik basınç merkezinin humerus uzunlamasına ekseninin önünde yer almasıyla ilişkilidir. Kuş kanat kemiklerinin doku yoğunluğu, kara memelilerinin bacak kemiklerinden daha yüksek olmasına ve bu da ağırlığı artırmasına rağmen, daha yüksek yoğunlukları kuş kanat kemiklerinin ince duvarlara sahip olmasını sağlar. Bu nedenle, genel olarak, ince duvarlı tasarımları ağırlıkta bir azalma sağlar ve kemiğin bükülme ve burulma mukavemetini artırır (Biewener, 2022).

Kanatlı hayvan kanadı, memelilerde ön bacaklara eşdeğerdir. Scapula, os coracoideum ve clavikula (iki clavikula birleşerek furcula'yı oluşturur) kanat iskeletini (cingulum membri thoracici) oluşturur (Akosman ve ark., 2023; Dursun, 2007). Kanadı sırasıyla şu kemikler takip eder: humerus, radius-ulna, carpus, metacarpus ve ossa digiti (Nickel ve ark., 1977). Cingulum, kümes hayvanlarında kemiksi yapıya bağlanırken, memelilerde gövde kastır (Dyce ve ark., 1987, McLelland, 1990). İyi uçamayan kuşlarda kürek kemiği ve korakoid kemikleri küçülür, hatta devekuşunda kaybolmuştur (Kuru, 1987).

Ossa Cinguli Membri Thoracici (Göğüs Kuşağı Kemikleri)

Kanat kemikleri scapula, os coracoideum ve clavikula'dan oluşur.

Scapula (Kürek Kemiği)

Kümes hayvanlarının kürek kemiği kılıç şeklinde, uzun ve düz bir kemiktir ve omurgaya paralel bir şekilde caudal olarak uzanır. Proximal ucu biraz daha

kalındır ve acromion çıkıntısının yakınında pnömatik bir foramen bulunur. Scapula, korakoid ve köprücük kemiği ile kranial olarak eklemleşir. (Getty 1975).

King ve McLelland (1984), çoğu kuşun kürek kemiğinin uzun, bıçak benzeri bir kemik olduğunu belirtmiştir. Güçlü uçan kuşlarda daha uzun, devekuşu gibi uçamayan kuşlarda ise daha küçüktür. Sharma (2013), çaylakta göğüs kuşağını incelemiş ve kürek kemiğinin kılıç şeklinde olduğunu ve vücut boyutuna göre çok daha küçük olduğunu bildirmiştir. Ghosh (2012), kümes hayvanlarında, Indu ve ark. (2012), Yeşil Kanatlı Makav ve Tavus Kuşu'nda kürek kemiğinin kılıç şeklinde olduğunu ve omurgaya paralel olarak konumlandığını belirtmişlerdir.

Tepeli pelikanının kürek kemiği kısa ve düzdür. Caput scapula'da acromion cranial olarak kıvrılır. Tuberculum coracoideum küreseldir. Processus glenoidalis scapulae'nın facies articularis humeralis kısmı yüzeyseldir ve collum scapula'nın ventral kısmına doğru kavislidir. Tuberculum m. scapulotricipitis pürüzlü bir yüze sahiptir (İlgün, 2019).

Kazlarda scapula'nın orta kısmı kavisli ve keskin bir kılıç şeklindedir. Os coracoideum ve furcula ile birleşerek caput humeri'yi de içeren bir eklem çukuru oluşturur. Erkeklerde scapula uzunluğu dişilerden daha büyüktür (Doğan & Takcı, 2021).

Os coracoideum (Karga Kemiği)

Kümes hayvanlarının göğüs kuşağının en sağlam kemiğidir ve göğüs kemiğiyle korakoidal sulkusta eklemlemek üzere ventral ve kaudal olarak yönlendirilmiştir. Korakoidler, klaviküler hava keseleri tarafından işgal edildiğinden içi boştur (Getty (1975).

Nickel ve ark. (1977), kuşların korakoidinin omuz kuşağının en güçlü kemiği olduğunu, humerus başı ve bu eklemün ötesine uzanan furküler tüberozite için daha büyük, kaudal yönde içbükey bir eklem yüzeyine sahip olduğunu ve bunların bağ dokusu aracılığıyla klavikula ile eklemlediğini belirtmiştir. Beaufre (2009), kuşların korakoidinin, kuş omzunu göğüs kemiğine bağlayan ve göğüs kemerini sternuma bağlayan sütunu temsil ettiğini belirtmiştir. Tomar ve ark. (2010), çaylakta (*Milvus migrans* govinda) korakoidinin genel anatomisini incelemiştir. Korakoidin uzun olduğunu ve aşağı ve arkaya doğru yöneldiğini belirtmişlerdir. Proksimal uç kanca şeklinde ve scapula ve klavikula ile eklemelenerek foramen triosseum oluştururken, distalde sternumun kranial sınırıyla eklemelenmiştir. Foramen triosseum'un hemen medialinde pnömatik foramen mevcuttur.

Ghosh (2012), kümes hayvanlarının korakoid kemiğinin genel yapısından bahsetmiş ve bu kemiğin scapula ve sternum arasında aşağı ve arkaya doğru uzanan uzun pnömatik bir kemik olduğunu gözlemlemiştir. Proksimal uç, scapula ve klavikula ile eklemelenen bir kanca şeklindedir. Distal uç ise düzdür ve sternum ile eklemelenir.

Indu ve ark. (2012), Yeşil Kanatlı Makav ve Tavus Kuşu'nda os coracoideus'in her iki türde de göğüs kuşağının en güçlü kemiği olduğunu bildirmişlerdir. Stemo-korakoid eklemine sternum ile, omuz eklemine ise skapula, klavikula ve humerus ile eklenmiştir. Humerus başı için glenoid fossanın büyük bir kısmı korakoid tarafından oluşturulurken, skapula fossanın yalnızca küçük bir kısmına katkıda bulunmuştur. Kemiğin gövdesi ortada ovaldir. Proksimal uçta, hafifçe öne ve orta hatta doğru eğimlidir. Distal veya sternal uç, enine içbükey ve dikey olarak dışbükey olan geniş bir sternal eklem yüzeyine sahiptir.

Tepeli pelikanda os coracoideum'un dorsal kısmında, processus acrocoracoideus, extremitas omalis coracoidei'den gelen bir yumru şeklindedir. Impressio lig. acrocoracohumeralis çöküktür. Proc. glenoidalis coracoidei ve facies articularis humeralis görülebilir. Facies articularis scapularis dardır. Proc. coracoideus medialde yer alır. Corpus coracoidei kesiti foramen n. supracoracodei belirgindir. Proc. lateralis extremitas sternalis coracoidei kısmında keskindir. Angulus medialis keskindir ve facies articularis sternalis görülebilir (İlgün, 2019).

Kazlarda os coracoideum; clavícula, scapula ve humerus kemiklerinden oluşan, cranial kemiğin dar ucuyla, caudal ucu ise sternum kemiğiyle eklem yapan kemiktir ve geniştir. Göğüs kuşağı kemiklerinin en güçlüsüdür. Saccus clavicularis, os coracoideum'u pnömatize eder (Doğan & Takcı, 2021).

Clavicula (Köprücük Kemiği)

Getty (1975), kümes hayvanlarının klavikularlarının, sternumun tepesiyle eklenenen ince çubuk benzeri kemikler olduğunu belirtmiştir. Klavikularların distal ucunun kaynaşmasıyla oluşan diyapozon benzeri yapıya furcula denir.

Nikel ve ark. (1977), farklı kuşların köprücük kemiğinin genel anatomisinden bahsetmiş ve köprücük kemiklerinin, şekli nedeniyle "furcula" olarak bilinen tek bir "lades kemiği" şeklinde birleştiğini bildirmiştir. Kümes hayvanlarında ve güvercinlerde furcula'nın dalları ince ve kavislidir. Dallar, kümes hayvanlarında sagittal kemikli bir plaka, güvercinlerde ise küçük bir torasik çıkıntı olarak devam eden dar bir açıyla ventralde birleşir. Ördek ve kazlarda, iki dalın kuyruk sınırına yakın yan yüzeylerinde bir çıkıntı bulunur. Bu dallar, iyi biçimlenmiş bir kemer şeklinde ventralde birleşir. King ve McLelland (1984), çoğu kuşta köprücük kemiklerinin genellikle ventralde birleşerek furcula'yı oluşturduğunu belirtmiştir. Furcula açısı, zamanlarının çoğunu uçarak geçiren kuşlarda en geniştir. Kuş furculası morfolojisi uçuşun doğasına göre ve sabit kemiklerin süzülen kuşlarda kanat çırpın kuşlara göre daha U şeklinde veya daireseldir.

Beaufre (2009), kuşların köprücük kemiklerinin genel anatomisini bildirmiş ve köprücük kemiklerinin medial olarak kaynaşarak furcula (salyangoz kemiği) oluşturduğunu bildirmiştir. Bunlar, dorsal olarak korakoid kemiğiyle

eklemlenmiştir. Köprücük kemiklerinin morfolojisi, kuş türlerinin uçuş gereksinimlerinden büyük ölçüde etkilenmiştir.

Bahadır (2002), sağ ve sol clavicula üzerindeki iki kemiğin, "V" harfine benzeyen furcula adlı ayrı bir kemik oluşturduğunu belirtmiştir.

Tomar ve ark. (2010), çaylakta (*Milvus migrans* govinda) köprücük kemiğinin genel anatomisini gözlemlemiş ve köprücük kemiğinin kalın, kavisli bir plaka şeklinde olduğunu bildirmiştir. Proksimal uç, distal uçtan daha kalın ve çok daha büyüktür.

Erkek ve dişi kazlarda klavikula düz iken, kranial şekilli eğrilik furcula'yı oluşturmuştur. Klavikulanın üst ucunun humerus'un eklem boşluğunun oluşumunda rol oynadığı görülmüştür. Klavikulanın alt ucunun ise orta düzlemdeki sinostozda diğer tarafla birlikte olduğu ve furcula adı verilen tek kemiği oluşturduğu belirlenmiştir. Erkeklerde dişilerden daha uzundur (Doğan & Takcı, 2021). Ördekte klavikula pnömatize bir kemik olarak bildirilirken (Çevik Demirkan, 2002), kazlarda klavikula pnömatize olmamıştır (Doğan & Takcı, 2021).



Şekil 1. Kazda ossa alae (Kanat kemikleri)

1= humerus, 2= radius, 3= ulna, 4= ossa carpi, 5= carpometacarpale, 6= os metacarpale minus, 7= os metacarpale majus, 8= digiti II, 9= digiti IV, 10= phalanx I in the digiti III, 11= phalanx II in the digiti III.

Skeleton Brachii

Humerus (Kol Kemiği)

Kanatlılarda humerus güçlü, tubuler tarzda, pneumatik bir kemiktir. Kanat kıvrıldığında göğsün lateral duvarına karşı horizontal olarak yaslanır ve tavuk, güvercin ile ördekte omuz ekleminden os ilium'un cranial kenarına, kazda ise kalça eklemine caudal'ine kadar uzanır. Proximal ucunda medial'e yönelik oval yapılı bir baş, caput humeri taşır. Caput'un dorsolateral'indeki tümsek, tuberculum laterale'dir. Buradan dışa ve aşağıya doğru uzayan kemik çıkıntısı, crista tuberculi laterale'dir. Caput'un dorsomedial'indeki çıkıntı tuberculum mediale'dir. Caput'la bunun arasında derin bir oyukluk şekillenmiştir. Tuberculum mediale'den aşağıya doğru, crista tuberculi medialis uzanır. Medial yumrunun medial ve distal'inde büyük bir hava deliği, foramen pneumaticum bulunur. Bu delik humerus'a hava akımı sağlar. Alt ucu, trochlea humeri'dir. Trochlea'nın üzerinde büyük ve aşağıya doğru uzamış olan bir condylus ulnaris ile ondan daha ufak olan bir condylus radialis bulunur. Trochlea'nın yanlarında ise epicondylus ulnaris ile radialis yer almıştır (Getty (1975; Nikel ve ark. (1977)

Tepeli pelikan humerusu, silindirik, pnömatik bir yapıya sahip uzun bir kemiktir. Dorsal olarak, baş kısmı yumurta şeklinde ve hafifçe medial yönde ve humerus tüberkülünün dorsal hizasını aşar. Incisura capitis humeri başlığı, humerus ile tüberkül ventrale arasında ince bir çentik şeklinde yer alır.

Humerusun proksimomedialinde, krista deltopectoralis hafifçe ve kranial olarak eğilmiştir. Fossa pneumotricipitalis, humerusun proksimodorsal kısmında derin bir konumdadır ve 2-3 foramen pneumaticum içerir. Humerusun distal kısmında, incisura intercondylaris, condylus ventralis humeri ile condylus dorsalis humeri'yi derin bir çentikle ayırır. Fossa olecrani derin bir çukurken, fossa m. brachialis sığdır (İlgün, 2019).

Tavuk, evcil ördek, güvercin ve bıldırcın üzerinde yapılan bir çalışmada humerus morfolojik olarak incelenmiştir. Bu bağlamda humerusun proksimal ucunda caput humeri, caputun dorsolateralinde tuberculum laterale ve buradan dışarı ve aşağı doğru uzanan crista tuberculi laterale bulunur. Ayrıca caputun dorsomedial kısmında tuberculum mediale ve bu medial tüberkülün medial ve distal kısımlarında foramen pneumaticum, yani büyük bir hava deliği bulunur. Distal uçta bir condylus ulnaris ve daha küçük bir condylus radialis bulunduğu belirtilmiştir (Yıldız vd. 1998).

Kazda humerus kemiği, kanattaki en güçlü kemiktir. Medialin üst ucunda oval bir yapı (caput humeri), caput'un dorsolateralinde tuberculum laterale, ventromedialinde tuberculum mediale bulunur. Crista tuberculi medialis, tuberculum mediale'den aşağıya doğru uzanır. Tuberculum mediale'nin mediodistalinde foramen pneumaticum vardır. Kemiğin distal ucunda trochlea humeri bulunur. Trochlea'da büyük bir condylus ulnaris ve daha küçük bir

condylus radialis olduğu tespit edilmiştir. Trochlea'da epicondylus ulnaris ve epicondylus radialis vardır. Kazlarda humerus uzunluğu, antebrachium (radius ve ulna) uzunluğundan daha uzundur. Saccus clavicularis humerusu pnömatize eder (Doğan & Takcı, 2021).

Atalar ve ark. (2007), kızıl şahinlerin humerusunun morfolojik özelliklerini incelemiş ve humerusun, kanat kemikleri arasında oldukça pnömatik ve güçlü bir kemik olduğunu, belirgin şekilde gelişmiş dorsal ve ventral tüberküllerden oluştuğunu bildirmiştir. Humerus başının eklem yüzeyi ile ventral tüberkül arasında yer alan iyi gelişmiş bir bisipital oluk mevcuttur. Pnömatik foramen tek ve geniştir. Humerusun distal ucunda, Humerus trokleasında, derin bir interkondiler çentikle ayrılan iyi gelişmiş bir ventral kondil ve daha küçük bir dorsal kondil mevcuttur. Dorsal suprakondiler tüberkül belirginken, ventral tüberkül nispeten daha az gelişmiştir. Humerusun distal ucunun ventral tarafında brakiyal kas için derin bir fossa mevcuttur.

Sığır balıkçılığının humerusu uzun, pnömatik bir kemiktir. Proksimal ekstremitte geniş ve kranio-kaudal olarak düzleşmiştir ve caput ve iki tüberkül içerir. Caput büyük, oval ve enine uzundur. Dorsal ve ventral tüberküller mevcuttur. Ventral tüberkül, dorsal tüberkülden daha büyüktür ve caputtan belirgin bir bisipital oluk ile ayrılmıştır. Pnömatik foramen, ventral tüberkülün hemen altında yer alır. Dorsal tüberkül, belirgin bir lateral delto-pektoral çıkıntı olarak devam ederken, bisipital çıkıntı ventral tüberkülden kaynaklanır. Gövde silindirik ve hafif S şeklindedir. Distal ekstremitte, lateral olarak daha büyük bir ulnar kondil ve medial olarak interkondiler oluk ile ayrılmış daha küçük bir radyal kondil içerir. Ulnar epikondil, radyal epikondilden daha büyüktür. Distal ekstremitenin kaudal yüzeyinde fossa olecrani, distal ekstremitenin cranial yüzeyinde ise fossa brachialis bulunur (Sasan ve ark., 2019).

Skeleton Antebrachii

Radius-Ulna (Önkol Kemikleri)

Tepeli pelikanda antebrachium kemiği, kanadın en uzun kemiğidir. Radius ve ulna kemiklerinden oluşur. Bu kemiklerden ulna uzun ve kalın, radius ise ince ve silindirikdir.

Ulna, proksimalden distale doğru kalınlığı azalan pnömatik bir kemiktir. Proksimal ulnada, proc.cotylaris dorsalis kranial kısmında düz bir çıkıntı olarak yer alır. Olecranon çıkıntısı nokta şeklindedir. Skapulotrisipitis izi, margo caudalis boyunca derindir. Radius, ulna ile proksimal kısımdan distal kısma doğru hafif eğimli bir eklem oluşturur. Tuberculum bicipitale radii düz bir çıkıntı şeklindedir (İlgün, 2019).

Kızıl şahinde antebrachium kanadın en uzun kemiğidir ve daha uzun ve daha güçlü bir ulna ile daha küçük ve medial yerleşimli radiusa sahiptir. İkisi arasındaki boşluk proksimal olarak daha geniştir. Olecranon daha az gelişmişken,

radyal incisura belirgindir. İkincil uçuş tüylerinin foliküllerinin bağlarına tutunmak için kullanılan ventral remigal papillalar neredeyse hiç görülmemektedir. Ulnanın distal ucunun ventral yüzündeki karpal tüberkül iyi gelişmiştir. Radiusun proksimal ucu, ventral ucundan daha dardır. Radiusun proksimal ucundaki bisipital tüberkül iyi gelişmiştir (Atalar ve ark., 2007).

Kazlarda önkol iskeletinin kalın ulna ve ince bir radiustan oluşur. Radius ve ulnanın pnömatize olmaz. Ulna, radiustan daha kalın ve uzundur. Corpus ulna neredeyse düzdür ve papilla remigalilerin tüyün yapışması için temel oluşturur. Condylus distalis os carpi ulnare ve os carpi radiale ile temas halindedir. Radiusun proksimal ucundaki caput radii'nin, humerusun condylus radialis'i ile eklem yapar (Doğan & Takcı, 2021).

Getty (1975), kümes hayvanlarının radius ve ulna kemiklerinin genel anatomisinden bahsetmiştir.

Ulna, radiustan önemli ölçüde daha büyüktür, ancak her iki kemik de uzunluk olarak yaklaşık olarak eşittir. Radiusun proksimal ucu, humerus kondillerinin daha küçüğüyle eklemelenen bir eklem yüzüne sahiptir. Ulnanın proksimalinde olecranon çıkıntısı ve humerusun daha büyük kondilleriyle eklemelenmek için içbükey bir yüzey bulunur. Ulna, karpal kemiklerle eklemelenmek için iki eklem yüzüne sahiptir.

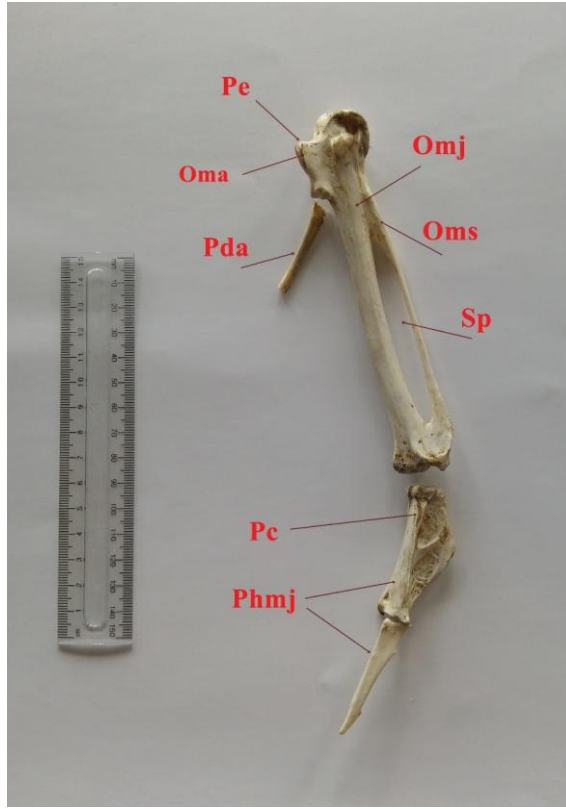
Nickel ve ark. (1977), kuşların ön kol kemiklerinin büyük ulna ve çok daha küçük bir radiustan oluştuğunu belirtmiştir. Bu iki kemik yaklaşık olarak eşit uzunluktadır. Güvercinlerde bu kemikler humerustan biraz daha uzundur, ancak diğer evcil kuşlarda biraz daha kısadır. Ulnanın olecranonu zayıf gelişmiştir. Ulna kemiğinin silindirik gövdesi kümes hayvanlarında ve güvercinlerde belirgin şekilde kavislidir, ancak ördek ve kazda daha az belirgin bir kavis vardır. Ulnanın distal kondili, radius ile temas halindedir ve distal radyo-ulnar eklemi oluşturur. Radiusun başı, humerusun radyal kondili için bir eklem yuvası taşır. Radiusun distal ucu, radyal karpal ile birleşen ve radyokarpal eklemi oluşturan bir kondil taşır.

Skeleton Manus

Ossa Carpi-Carpus (Bilek Kemikleri)

Kazda Ossa carpi'de sadece os carpi ulnare ve os carpi radiale olmak üzere iki kemik bulunur. Os carpi radiale'nin iki kenarı, dolgun bir üçgen kadar keskin ve künt bir kenara sahiptir. Os carpi ulnare'nin boru şeklindedir. Ossa carpi'deki kemikler pnömatize değildir (Doğan & Takcı, 2021).

Getty (1975), kümes hayvanlarında, Atalar ve arkadaşları (2007) kızıl şahinde, Tiwari ve arkadaşları (2011) çaylakta os carpi ulnare ve os carpi radiale olmak üzere iki karpal kemik bulunduğunu belirtmiştir.



Şekil 2– Tepeli Pelikanda Carpal, metacarpal ve phalanks’lar

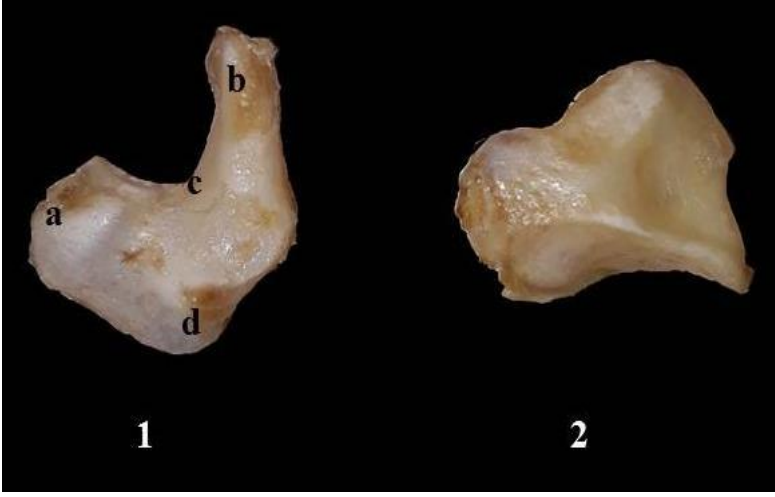
Pe. Proc.extensorius, Oma. Os metacarpale alulare, Pda. Phalanx dig. alulae, Omj. Os metacarpale majus, Oms. Os metacarpale minus, Sp. Spatium intermetacarpale, Pc. Pila cranialis, Phmj. Phalanges dig. majoris.

Ossa Carpometacarpalia (El Bilek-Tarak Kemiği)

Kazda carpometacarpus, ossa carpi ve metacarpus 2, 3 ve 4'ün distal dizilimi ile şekillenen toplam 3 kemikten oluşur. Os metacarpale majus daha uzun ve güçlü, os metacarpale minus ise daha kısa ve zayıftır. Os metacarpale alulare'nin rudimenterdir. Extremitas proximalis carpometacarpi ve extremitas distalis carpometacarpi olmak üzere 2 ucu vardır (Doğan & Takcı, 2021).

Nickel ve ark. (1977), kuşlarda üç karpometacarpal kemik bulunduğunu belirtmiştir. Kaynaşmış carpometakarpal kemiğin büyük kısmı ikinci carpometakarpal kemikten türemiştir.

Üçüncü carpometacarpal kemik, yalnızca ince bir kemiktir ve öncekiyle proksimal ve distal olarak kaynaşmıştır. İkinci carpometakarpal kemiğin proksimal ucundan, birinci carpometakarpal kemiği temsil eden güçlü bir çıkıntı çıkar.



Şekil 3. Kazda os carpi ulnare and os carpi radiale

1= os carpi ulnare (Os cuneiform), a= crus breve, b= crus longum, c= incisura metacarpalis, d= proc. muscularis, 2= os carpi radiale (Os scapholunare).

Ossa Digitorum Manus (El Parmak Kemikleri)

Kazda ossa digitorum manus farklı büyüklük ve yapıda 3 parmaktan oluşur. Bunlardan 2'si iki falankstan oluşmuştur. En güçlü parmak olan üçüncü parmak toplam 3 falankstan oluşmuştur. Dördüncü parmak ise tek bir falankstan oluşmuştur. Parmağın proc. alularis, karpometakarpusun proksimal ucunun 1,5-2 cm altında medial olarak yer alır (Doğan & Takcı, 2021).

Getty (1975), kümes hayvanlarında II, III ve IV olmak üzere üç parmak bulunduğunu belirtmiştir. III. parmak en büyüğüdür ve genellikle iki falanks içerirken, II ve IV çoğu kuşta birer falanks içerir.

Tepeli pelikanda ossa digitorum manus üç kemikten oluşur.: falanks digiti alulae, falanks proksimalis digiti majoris ve falanks distalis digiti minoris. Falanks proksimalis digiti majorisin, dorsal kısmı üçgen, ventral kısmı bıçak şeklinde olan iki falankstan oluşur. Dorsal falanksın ortasında, pila cranialis çıkıntısı ventral olarak uzanıyordu (İlgün, 2019).

Nickel ve arkadaşları (1977), kümes hayvanlarında, güvercinlerde, ördeklerde ve kazlarda 3 adet parmak olduğunu belirtmiştir. İlk parmak, başparmak veya polleks, güvercindeki diken benzeri birinci falankstan oluşur. Ancak kümes hayvanlarında, ördeklerde ve kazlarda ikinci bir falanks da bulunur. İkinci parmak veya majör parmak güçlü bir şekilde gelişmiştir ve iki falanksa sahiptir. İkinci falanks sivri bir koni şeklindedir ve kazda, üçüncü falanksın kalıntısını temsil eden bağımsız, sivri, diken benzeri bir kemik taşır. Üçüncü parmakta yalnızca bir falanks bulunur. Bu diken benzeri falanks, ikinci parmağın birinci

falanksıyla eklenir. Atalar ve ark. (2007), kızıl şahinin büyük parmak, küçük parmak ve allula olmak üzere üç parmağı olduğunu bildirmiştir. Büyük parmakta iki falanks bulunurken, küçük parmak ve allulada her birinde bir falanks bulunur. Tiwari ve ark. (2011), çaylağın II, III ve IV olmak üzere üç parmağa sahip olduğunu bildirmiştir.

Sonuç

Erkek ve dişi kazlarda klavikulanın düz ancak belirgin bir eğriliğe sahip olduğu, iki klavikulanın sinostozisle birbirine bağlı olduğu görülmüş kazlarda klavikula pnömatize olmamıştır. Ördekte klavikula pnömatize bir kemik olarak bildirilirken (Çevik Demirkan, 2002),

Güvercinde (Nickel ve ark., 1977), kızıl şahin'de (Atalar ve ark., 2007) ve çaylakta (Tiwari ve ark., 2011) antebrachium'un humerus'tan daha uzun olduğunu, King ve McLelland'ın (1984) albatros ve Nickel ve ark. (1977) evcil kuşlarda humerus'un antebrachium'dan daha uzun olduğunu bildirmişlerdir. Bu farklılık, türler ve uçuş alışkanlıklarındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Mevcut çalışma, Atalar ve ark.'nın (2007) kızıl şahinde tanımladığı gibi, güçlü uçan kuşlarda ön kol kemiklerinin iyi geliştiğini göstermektedir.

Tavuk, evcil ördek ve bıldırcınlarda humerus'un antebrachium'dan daha uzun olduğu bildirilmiştir (Çevik Demirkan, 2002). Güvercinlerde ise antebrachium'un humerus'tan daha uzun olduğu bildirilmiştir (Yıldız vd., 1998). Kazlarda humerus, antebrachiumdan daha uzundur (Doğan & Takcı, 2021).

Kuşlardan keklik, sülün ve kızıl şahinde radius ve ulnanın pnömatize olmadığı bildirilmiştir (Atalar ve ark., 2007; Lök ve Yalçın, 2007).

Os carpi radiale'nin ördekte kısa ve dörtgen (Çevik Demirkan, 2002), keklikte hemen hemen dikdörtgen, sülünlerde ise dikdörtgen ve fiyonk şeklinde (Lök ve Yalçın, 2007) olduğu bildirilmiştir. Os carpi ulnare ördekte (Çevik Demirkan, 2002), sülün ve keklikte (Lök ve Yalçın, 2007) V şeklindedir.

Kuşlarda ossa carpi kemiklerinin metakarpus ile kaynaşmış olması nedeniyle metakarpusa karpometakarpus adı verilir (Bahadır, 2002).

Kaynaklar

- Akosman, M. S., Fidan, A. F., & Türkmenoğlu, İ. (2023). *Kanatlı-Anatomisi ve Biyokimyası*. Hiperlink Eğitim İletişim Yayın Gıda Sanayi ve Pazarlama Tic. Ltd. Şti.
- Atalar Ö, Kürtül İ, Özdemir D (2007). Morphological and morphometric approach to the bones of the wings in the Long-Legged Buzzard (*Buteo Rufinus*). *Fırat Univ Sağlık Bilim Vet Derg*, 21 (4), 163-166.
- Beaufre, H. (2009). A review of biomechanic and aerodynamic considerations of the avian thoracic limb. *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 23 (3): 173-185.
- Biewener, A. A. (2022). Biomechanics of avian flight. *Current biology*, 32(20), R1110-R1114.
- Çevik Demirkan, A. (2002). *Skeletal system in duck* (Doctoral dissertation, PhD. Thesis, Ankara University Health Sciences Institute, Ankara.
- Doğan, G. K., & Takcı, İ. (2021). A macroanatomic, morphometric and comparative investigation on skeletal system of the geese growing in Kars region II; Skeleton appendiculare. *Black Sea Journal of Health Science*, 4(1), 6-16.
- Dursun N. 2007. *Evcil kuşların anatomisi*. Medisan yayınevi, 11. Baskı, Ankara, Turkey.
- Getty, R. (1975). *The anatomy of the domestic animals*, Vol. 2, 5. edition, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto.
- Ghosh, R. K. (2012). *Osteology hi: Primitive Veterinary Anatomy*. 5* Edn. Current Books International, Kolkata, pp.16 and 81.
- Ilgün, R. (2019). Macro-anatomy of the bones of thoracic limb in Dalmatian Pelican (*Pelecanus crispus*). *Brazilian Journal of Poultry Science*, 21(01), eRBCA-2019.
- Indu, V. R., Lucy, K. M., Sreeranjini, A. R., Maya, S., Ashok, N. and Syam, K. V. (2012). A comparative study on the pectoral girdle of green-winged macaw and peahen. *Journal of Veterinary Animal Science*, 43: 56-58.
- King, A. S. and McLelland, J. (1984). *Birds: Their structure and function*. 2nd Edn. Bailliere Tindall, London, pp. 59-60.
- Kuru, M. 1987. *Omurgalı hayvanlar*. Atatürk Üniversitesi Yayınları, Erzurum, Turkey.
- Lök S, Yalçın H (2007). Comparative macroanatomical studies on wing bones (ossea alae) in rock partridge (*A. Graeca*) and pheasants (*P. Colchicus*). *J Vet Sci*, 21, 85-94.

- McLelland J. 1990. *A Colour atlas of avian anatomy*. Wolfe Publishing Ltd, Aylesbury, UK.
- Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. 1987. Textbook of veterinary anatomy. Philadelphia, USA.
- Nickel R, Schummer A, Seiferle E. 1977. *Anatomy of the domestic birds*. Verlag Paul Parey, Berlin, Germany.
- Sasan, J. S., Kamal Sarma, K. S., Shalini Suri, S. S., & Neelofar Nabi, N. N. (2019). Gross and morphometrical studies on humerus of cattle egret (*Bubulcus ibis*). *Explor Anim Med Res*.9(1). 93-96.
- Sharma, A. (2013). " *Gross Anatomical and Aerodynamical Characteristics of Skeleton of Pectoral Limb of Small Indian Kite (Milvus migrans govinday* (Doctoral dissertation, Anand Agricultural University).
- Tiwari, Y., Pandey, A., Shrivastava, A. B., Tomar, M. P. S. and Vaish, R. (2011). Gross morphometrical studies on pectoral limb of pariah kite (*Milvus migrans*). *Annual Review and Research in Biology*, 1 (4): 111-116.
- Tomar, M. P. S., Rakhi Vaish, R. V., Nidhi Rajput, N. R., & Shrivastav, A. B. (2010). Gross morphometrical studies on pectoral girdle of Pariah kite (*Milvus migrans*).
- Yildiz, H., Yildiz, B., & Eren, G. (1998). Tavuk, yerliördek, güvercin vebildircinlarda humerus ile antebrachium kemikleri üzerine morfometrik araştırma. *Uludag University Journal Faculty of Veterinary Medicine*, 17(3), 87.

BÖLÜM 38

İlaç Güvenliği Raporlama Sistemlerinde Güncel Yaklaşımlar

Ebru Tanrıkulu Baka¹ & Yıldız Denat²

¹ MSc., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE. Orcid:

² Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE Orcid:

Giriş

Sağlık sistemlerinin ilk ve tek önceliği hasta güvenliğidir. İlaç uygulama hataları da ölüm oranlarının artması ve hastanede kalış süresinin uzaması gibi sonuçları nedeni ile hasta güvenliğinin sağlanmasını engelleyen ve ilk sırada yer alan tıbbi hatalar arasındadır (Al- Shara, 2011). NCC MERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention), ilaç hatalarını, “Bakım ekibi üyesinin, hasta bireyin ya da tüketenin sorumluluğunda kontrolsüz ilaç alımına veya hasta bireyde hasara neden olabilecek bir önlenbilir olay” şeklinde tanımlamaktadır (Ulusal İlaç Hatası Raporlama ve Önleme Koordinasyon Konseyi [NCC MERP], 2020).

Sağlık bakım ortamlarında ilaç uygulamaları hemşirelerin en önemli sorumlulukları arasındadır. Bu sorumluluk ilaçların hekim tarafından istem edilmesi başlayarak, ilaçların depolanması, hazırlanması, hastaya uygulanması ve uygulamanın kayıt altına alınması ve ilacın hastadaki etkilerinin takip edilmesine kadar devam etmekte ve bu süreçteki hasta eğitimini de kapsamaktadır. Bu süreçteki sorumlulukları nedeniyle hemşireler ilaç hataları ile en sık karşılaşan sağlık profesyonelleri arasında yer almaktadır. Nitekim literatürde ilaç hataları hemşirelerin karşısına çıkan sorunlar içerisinde birinci sırada yer almaktadır (Karavasiliadou ve Athanasakis, 2014).

İlaç hataları önlenabilir hatalardır. Hataların önlenmesinde hata kaynaklarının analizi oldukça önemlidir. Hata kaynaklarının analizinde öncelikle hataların nasıl ve neden oluştuğunun saptanabilmesi gerekir. Bunun için de sağlık bakım ortamlarında hataların etkin ve güvenli bildirimi oldukça önemlidir. Literatürde bu hataların minimum oranda rapor edildiği belirtilmektedir (Sarvadikar, Prescott ve Williams, 2010). Yine yapılan çalışmalar hemşirelerin büyük bir çoğunluğunun yapmış oldukları hataları rapor etmediğini, raporlamama nedenlerinin birçok faktöre bağlı olduğunu vurgulamaktadır (Sarvadikar, Prescott ve Williams, 2010). Oysaki ilaç hatalarının etkin raporlanması hasta güvenliğinin sağlanmasında anahtar roldedir. Bu nedenle sağlık bakım kurumlarında hata raporlanmama nedenlerini ortadan kaldıracak güvenli bir raporlama sisteminin kullanılması, kullanılan sistemlerin avantaj ve dezavantajlarının tespit edilmesi, en güvenli raporlama sistemlerinin geliştirilmesi özellikle ilaç hatalarının azaltılmasına ilişkin kök neden analizlerinin yapılmasında ve etkin stratejiler geliştirilmesinde hayatidir. Literatürde ilaç hata türleri, hataların bildirilmesi, ilaç hatalarının raporlanmama nedenleri ve hataların önlenmesine yönelik birçok araştırma bulunmasına rağmen, ilaç güvenliğinde ilaç hatalarını raporlama sistemlerine ilişkin güncel yaklaşımları ortaya koyan bilgilerin sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Bu çalışmada farklı ülkelerdeki ilaç güvenliğine ilişkin raporlama sistemleri

karşılaştırılarak raporlama etkinliğini artırma potansiyeli taşıyan güncel ve yenilikçi modellerin incelenmesi amaçlanmıştır.

İlaç Güvenliğinde Raporlama

Dünya genelinde sağlık bakım ortamlarında hasta güvenliği ve ilaç güvenliğinin sağlanması en öncelikli konular arasındadır (Farzi, vd., 2014). Hasta güvenliğinin iyileştirilmesi, 1999'da ABD Tıp Enstitüsü'nün (IOM) "Hata yapmak insanidir" başlığına dikkat çekmesi ile başlamış o günden bu güne global bir sağlık sorunu olarak devam etmiştir. 2017 yılı mart ayında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sağlık profesyonelleri tarafından güvenli olmayan ilaç uygulamalarıyla ilişkili hasta zararının etkisini azaltmak amaçlı "Zararsız İlaç, WHO Küresel Hasta Güvenliği Mücadelesi" isimli bir makale yayınlamıştır (Donaldson, vd., 2017). 2017'de üçüncü kez yayınlanan WHO mücadelesinin bu amacı, beş yıl içerisinde ilaçla ilişkili zararı %50 oranında azaltmak ve önlemektir (Donaldson, vd., 2017; (World Health Organization [WHO], 2017). Günümüzde ise ilaç hataları ve hasta güvenliği halen küresel bir sorun olma özelliğini korumakta ülkelerin sağlık bakım stratejileri arasında yer almaktadır.

Hasta güvenliğinin sağlanması ve ilaç hatalarının önlenmesinde hasta güvenliği kültürünün oluşturulması, güvenli ve etkin raporlama sistemlerinin kullanılması, ilaç hatalarına neden olan sistemsel ve bireysel stratejilerin oluşturulması birer zorunluluktur. Bu stratejilerde en önemli veri kaynağı etkin ve güvenli kullanılan raporlama sistemleridir. Hasta güvenliğinde hata istatistikleri alarm veren bir işaret olmasına karşın hataların rapor edilme durumlarının istenilen seviyede olmaması oldukça manidardır. Nitekim Karagözoğlu ve diğerlerinin (2019) araştırmasına göre, hemşirelerin hata yapma istatistikleri yüksekken ilaç hatası raporlama insidansının ise neredeyse hiç olmadığı bildirilmiştir (Karagözoğlu, vd., 2019). Alharbi ve diğerlerinin (2020) çalışmasında ise, hemşirelerin çok az ilaç hatası bildiriminde bulundukları belirtilmiştir (Alharbi, vd., 2010).

Sağlık bakım ortamlarında ilaç hatalarının rapor edilmemesine neden olan faktörler iki başlık altında incelenmekte olup bu faktörler bireysel faktörler ve yönetsel/sistemsel faktörler olarak isimlendirilmektedir (Khammarnia, vd., 2015). Literatüre göre sağlık profesyonelleri tarafından bildirim yapılan kişisel ve organizasyonel ilaç hataları bildirmeme nedenleri şöyle sıralanmıştır: Hastanelerin örgütsel yönetimi, siyasi hedefler, mali kaynaklar, öncülük, hatalı ekip yerleştirmesi (McNutt, vd., 2003), hata meydana geldiğinde kurumdan ziyade kişiye yüklenilmesi, bildirim olayının karmaşık olması, korku, yorgun olma durumu, yetersiz iletişim, niteliksiz eğitim, otonomi eksikliği, kavgacı olma, örgütsel motivasyon eksikliği, zamanında ve etkin geri bildirim verilmemesidir (WHO, 2017). Semiz ve Aydın'ın (2015) araştırmasında ise

hemşirelerin rapor etme oranlarının düşük olduğu ve raporlamadaki en önemli etkenin ceza alma korkusu olduğu belirlenmiştir (Semiz ve Aydın, 2015). Özlü ve diğerlerinin (2015) çalışmasında da hemşirelerin ilaç hatası bildiriminde bulunmamalarındaki en büyük nedenin suçlanma ve ceza alma korkusu olduğu ifade edilmiştir (Özlü, vd., 2015). İlaç güvenliği ve ilaçla ilişkili hataların rapor edilmesini sağlamak amacı ile ilk olarak sağlık profesyonellerinin ilaç hatalarına karşı tutumları tespit edilmeli ve sonrasında bununla ilişkili yöntemler oluşturulmalıdır. Kurum liderlerinin rapor edilen hatalara yönelik tavrı bildirme istatistiklerini de etkilemekte ve rapor edilen hatalara ilişkin geriye dönük bir bildirim verilmemesi ekip üyelerinin kendini yalnız hissederek olayların rapor edilmemesine yol açmaktadır. Sağlık profesyonellerinin ilaç hatası bildiriminde bulunma tutumunun incelendiği bazı araştırmalarda, katılımcıların kurumlarında bir ilaç hatası raporlama sisteminin olup olmadığını bilmedikleri, bazı araştırmalarda ise sağlık profesyonellerinin ilaç hatası raporlama sistemini bildiği ve hemşirelerin doktorlara kıyasla daha çok hata bildirme tutumu sergiledikleri saptanmıştır (Evans, vd., 2006). Gök ve Sarı (2017) tarafından yapılan bir araştırmada hemşirelerin ilaç hataları ve raporlama konusundaki farkındalıklarının önemli ölçüde artmış olduğu belirtilmiştir (Gök ve Sarı, 2017). Buna rağmen Yıldız ve Yıldız'ın (2020) çalışmasında, hemşirelerin hataları raporlamaya ilişkin olumsuz davranışları bulunduğunu belirlenmiştir (Yıldız ve Yıldız, 2020). Bu sonuçlara paralel olarak Yöntem ve diğerlerinin (2019) araştırmasına göre de hemşirelerin hataları raporlamaya ilişkin hem olumlu hem de olumsuz tavırlarının dikkat çekici olduğu belirtilmiştir (Yöntem, vd., 2019). Alrabadi ve diğerlerinin (2020) Jordan'da hemşirelerin ilaç hatalarına ilişkin algı, anlayış, tutum ve ilaç hatalarının yaygınlığını araştırmak ve sonrasında ilaç hatalarının oluşumu, önlenmesi ve uygun politikaların tasarlanması için gerekli olan ana etmenleri tanımlamak amaçlı yapmış olduğu bir sistematik derlemede; eksik bildirim, işi kaybetme korkusuyla ilişkili olarak bulunmuştur. Hemşirelerin, ilaç hatalarının bildirimini zorunlu kılacak kadar ciddi olduğunu kabul etmemeleri, meslektaşlarının tavır ve davranışlarından korkmaları, hangi olayların ilaç hatalarını oluşturduğuna dair bilgilerinin yetersiz olması ve ilaç olayı bildiriminin kullanılmaması, ilaç hataları bildirme konusundaki engeller olarak belirtilmiştir (Alrabadi, vd., 2020). Alamrani (2020) tarafından Suudi Arabistan'da gerçekleştirilen bir sistematik incelemede ise, hemşirelik yönetimi tarafından sorun çözme amaçlı bir sistem yaklaşımı yerine bireye odaklanılması, geri bildirim eksikliği, hastaya bir zarar gelirse hemşirelerin suçlanabileceğinin düşünülmesi, hemşirelik bakımının kalitesinin bir göstergesi olarak ilaç hatalarına çok fazla vurgu yapılması yanı sıra hemşirelerin ilaç hatalarını bildirmenin olumsuz sonuçlarından korkmaları, ilaç hatalarının açık bir şekilde tanımlanmaması, hemşirelerin hatanın bildirilecek kadar önem arz ettiğini

düşünmemeleri, hastanenin ilaç hataları tanımı ile paralellik göstermemesi ve hemşirelerin ilaç hatalarının meydana geldiğinden habersiz olmaları ilaç hatalarını bildirme yönündeki engeller olarak belirtilmiştir (Alamrani, 2020). Görüldüğü üzere yapılan araştırmaların tamamında hemşirelerin ilaç hatalarını neredeyse hiç raporlamadıkları ifade edilirken bazı araştırmalarda ise hemşirelerin bu hatalar konusundaki farkındalık seviyelerinin çok yüksek olduğu belirtilmiştir (Uzuntarla ve Tural Büyük, 2021). Hemşirelerin ilaç hatalarını bildirme zorunluluğu bulunmaktadır ve bunu ahlaki ve mesleki profesyonellik standartların gereği olarak yerine getirmelidir. Hastanelerin de hataları takip etmesi, nedenleri analiz ederek tekrar oluşmasını önlemek amacıyla önlemler alınması bunun içinde güncel güvenli raporlama sistemleri kullanması bir zorunluluktur.

İlaç Güvenliği Raporlama Sistemleri

Sağlık hizmetleri sunumu sırasında oluşan ilaç hatalarını bildirmek, hatalardan kaynaklı zararları önlemek için kullanılabilecek en etkili yöntem ilaç hatalarının bildirilmesidir. Literatürde ilaç hatalarının bildirimi sayesinde proaktif risklerin yanında reaktif risklerin de azaltıldığı bilinmektedir. Proaktif risk azaltma yönteminde kişiler bir zarar görmeden problemler çözümlenmekte; reaktif risk azaltmada ise, kişide hasara yol açan olayların oluşması engellenmeye çalışılmaktadır (Instute of Medicine [IOM], 2000).

İlaç hatalarını azaltmak amaçlı isteğe bağlı ve zorunlu bildirim mekanizmaları bulunmaktadır. İsteğe bağlı bildirim mekanizmaları ilaç hataları oluşmadan mekanizmada oluşan eksik yönleri saptamayı amaçlamaktadır. Bu mekanizma, sağlık bakım kurum ve kuruluşlarında gerçekleşen ilaç hatalarını tespit etmek için önemlidir. Sistemin uygulanması basit olup en çok kullanılan bildirim mekanizmasıdır. Zorunlu ilaç hatası bildirim mekanizmasında ise önemli hasar ve bireyin yaşamını yitirmesine neden olan ilaç hatalarına değinilmektedir. Bu bildirimlerin önceliği, bütün ilaç hatalarının bildirilmesini teşvik etmek ve sağlık bakım kurum ve kuruluşunu asayışı korumaya zorlamaktır. Zorunlu bildirim sisteminde ilaç hatasını gerçekleştiren birey belirtildiğinden ekip üyeleri tarafından kullanılmamaktadır. Tıp Enstitüsü (Instute of Medicine) (IOM) gönüllü ve zorunlu bildirim mekanizmalarının ikisinin de kullanılması gerektiğini belirtmiştir (IOM, 2000).

İlaç hataları raporlama sistemlerine ilişkin her ülkede farklı sistemlerin olduğu göze çarpmaktadır. Bu farklılık ülkelerde sistemlerine destek veren kuruluşlar, hata bildiriminde bulunan katılımcılar ve sistemlerin fonksiyonlarından kaynaklanmaktadır. Yine her ülke zorunlu ya da gönüllü olmak üzere farklı ilaç hatası raporlama sistemlerini kullanmaktadır. (WHO, 2005). Çek Cumhuriyeti'nde zorunlu ilaç hatası raporlama sistemi kullanılmakta olup

sistemde ilaç ters etkileri gibi hatalar sağlık bakım profesyonelleri tarafından rapor edilmektedir. İlaç hatası bildiriminden elde edilen veriler hastaneler, tıbbi uzmanlık alanları, bölge ve ülke geneli olmak üzere farklı seviyelerde analiz edilerek raporlanmaktadır fakat raporların elde edilen sonuçları kamuoyuna açık değildir (WHO, 2005). Danimarka’da yasal anlamda sağlık bakım ekibi üyelerinin meydana gelen ilaç hatalarını ulusal veri tabanına kaydetmek zorunda olduğu bir ilaç hatası bildirim sistemi kullanılmaktadır. Bildirimi yapılan ilaç hataları ulusal bir veri tabanında kayıt altına alınmakta ve veriler genel güvenlik değerlendirme kodları skoru kullanılarak istenmeyen olay kök neden analizi ile değerlendirilmektedir. Elde edilen bulgular ulusal sağlık yönetimi yıllık raporlarında ve belirli aralıklarla yapılan yayınlarla hastanelerle paylaşılmaktadır (WHO, 2005). Hollanda’da birçok kurum ve kuruluşta ilaç hataları bildirimini için isteğe bağlı raporlama sistemi kullanılmaktadır. Ülke genelinde Sağlık Bakımı Denetçiler Kurulu tarafından izlenen zorunlu raporlama sistemi vardır. İsteğe bağlı ilaç hatası bildirimini, hastaneler, diğer sağlık kurum ve kuruluşları ve sağlık profesyonelleri tarafından isimsiz olarak gerçekleştirilmektedir. Ülkede genel olarak raporlamada standart bir yapı bulunmamakla birlikte özet şeklinde hazırlanan raporlar kamuya duyurulmaktadır (WHO, 2005). İrlanda’da ülke genelinde zorunlu olan web tabanlı ilaç hatası bildirim sistemi kullanılmaktadır. Hastanın hastanede kalış süresini uzatan ya da ölümle sonuçlanan ilaç hatalarının bildirimini rapor edilmektedir. Raporlar hatalardan öğrenmeyi teşvik etmek amaçlı üç ayda bir yayımlanan dergilerde, seminerlerde ve düzenli olarak güncellenen internet sayfasından paylaşılmaktadır (WHO, 2005). Slovenya’da isteğe bağlı olay bildirim sistemi kullanılmaktadır. İlaç hatalarının yanında beklenmeyen ani ölümler, intiharlar, bebeklerin yanlış aileye verilmesi, kan ve kan ürünleri transfüzyonu sonucu gelişen reaksiyonlar, yanlış hasta ya da yanlış taraf cerrahi girişimleri ve adli olabilen ihmaller de bu sistemlerde raporlanabilmektedir. Sağlık bakanlığı analiz sonuç ve bulgularını hastanelere bildirmekte ve gizlilik kuralları çerçevesinde özet şeklinde internette erişime açmaktadır (WHO, 2005). Japonya’da ülke genelinde eğitim ve araştırma hastaneleri için zorunlu, diğer hastaneler için isteğe bağlı ilaç hatası bildirim sistemi kullanılmaktadır. Kurumlar, isteğe bağlı ilaç hatası bildirim sisteminde hataları elektronik olarak bildirmektedir. Bildirilen ilaç hatası ve hataya neden olan faktörler Japonya Sağlık Bakım Kalitesi Komitesi tarafından analiz edilerek kurumlarla paylaşılmakta ve kamuya da açıklanmaktadır (WHO, 2005). Avustralya’da genel bir hata raporlama sistemi olan Avustralya Hata İzleme Sistemi (Australian Incident Monitoring System) 1993’ten beri isteğe bağlı ve gizli bir hata bildirim sistemi olarak kullanılmaktadır. Sistemde ilaç hatalarının yanı sıra ramak kala hatalar, ekipman hataları, zarar verici olaylar ve intihar girişimleri, kaçırma olayları gibi olaylar da rapor edilmektedir. Hastaneler, huzurevleri, hastalar ve

aileleri vb. tüm gruplara açık bir sistemdir. Hata bildirimleri elektronik, kağıda dayalı ve telefonla yapılabilir. Raporların analizi sırasında Profesör Runciman tarafından geliştirilen ‘Generic Referans Model’ kullanılmaktadır. Model hataya yol açan etmenleri, olayın detayını, sonucu ya da sonuçları arttıran ve azaltan etmenleri içermektedir. Veriler yerel semtlerden tüm ülke geneline kadar analiz edilerek raporlanabilmekte ve analiz sonuçları kamuoyu ile paylaşılmaktadır (WHO, 2005). İngiltere Ulusal Raporlama ve Öğrenme Sistemi (NRLS), ilaç hatası raporlama sisteminin en önemli analiz programı olarak bilinmektedir. NRLS ulusal sağlık hizmetlerinde güvenliği artırmak amaçlı 2003 yılında kurulmuş ve hata bildirim kültürünün gelişmesine büyük bir katkı sağlamıştır. NRLS’nin sağladığı tüm veriler, ilaç güvenliğini iyileştirmek amacı ile risk ve tehlikelerin belirlenmesi amacıyla taranmaktadır. (National Reporting and Learning Systems [NRLS], 2020; WHO, 2005). NRLS, en az iki milyon raporlanan ilaç hatası ile bütün ülkeler arasında en büyük ve en kapsamlı hata raporlama mekanizmasıdır. İlaç hatalarının rapor edilmesinin bireylerin hasar almasını önleyeceği ve yaşamlarını devam etmelerine olanak tanımak amacıyla geliştirilen NRLS sayesinde, bildirim yapılan hatalardan öğrenmenin gerçekleştirilmesi ve hataların tekrar etmesinin önlenmesi amaçlı etkin ve geliştirilebilir tedbirler hayata geçirilmektedir. Mekanizma aracılığıyla analizi gerçekleştirilen bulgular her ay paylaşmakta web tabanlı erişime hazır hale getirilmektedir. NRLS’ye ilişkin oranlara bakıldığında, 2019 yılı üç aylık bir dönemde 548.761 hata raporlandığı ve bunun 2018’e göre (488.242) %12,4 oranında arttığı belirtilmektedir. ABD’de ilaç hatası mekanizması FDA öncülüğünde geliştirilmiştir. Ülke, ilaç hatası raporlama mekanizması FAERS tabanlı MedWatch isimli ilaç hatası raporlama mekanizması ile ekip üyeleri tarafından gönüllülük esasına dayalı hata bildirimleri yapılmaktadır. Bu sistem, hem reçeteli hem de reçetesiz ilaçlar nedeni ile meydana gelen ilaç hata bildirimlerini kendi bünyesinde toplamaktadır. Hata bildirim, sağlık profesyonelleri tarafından online veya bir form kullanılarak yapılabilir. Raporlar, kurumun internet sitesinden online olarak şeffaflıkla yayımlanmaktadır. Örneğin, 2018’de 2.154.814 ilaç hatası raporlanmışken, 2019’da 2.190.695 hata raporlanmıştır (Food and Drug Administration [FDA], 2020). Ülkemizde ise Olay Bildirim Sistemleri (OBS), Sağlık Bakanlığı OBS’de hataların raporlanması amacıyla kurulan bütün tıbbi hataların rapor edilmesine olanak tanıyan bir sistemdir. OBS, sağlık hizmeti veren kurum ve kuruluşların ve sağlık profesyonellerinin hizmet sunumu esnasında yaşadıkları hataları bildirebilecekleri, ülkemizde sıklıkla meydana gelen hatalar ve bu hataların önlenmesine ilişkin bilgi sunabilen bir sistemdir (Sağlık Bakanlığı [SB], 2019). Bütün ülkelerde olay bildirimindeki temel nokta, hatayı gerçekleştiren kişi yerine hataya yönelmek olsa da birçok ülke, hata bildirim sırasında anonim koşulunu

yerine getiremediği için bir raporlama sistemi kurarken farklı sorunlar yaşamaktadır. Yeterli raporlama elde etmek amacıyla birçok bireysel, toplumsal ve sistemsel sıkıntıların önüne geçilmelidir. Bu nedenle, anonimlik raporlama mekanizmalarında ilk koşul olarak sunulmalıdır. Bu doğrultuda ülkemizde raporlamada anonimlik için kişisel bilgi girilmesine imkan vermemektedir. Bunun yanında raporlama yapılırken IP adresi, mekan ismi gibi hiçbir özel veri sisteme yüklenmemektedir. Mekanizmaya raporlanan veriler, sistemin özelliği ile hemen alınabilmektedir. Görüldüğü üzere ülkemizde ve diğer ülkelerde kullanılmakta olan raporlama sistemleri oldukça çeşitlilik göstermekte, tüm sistemlerin ortak noktasının anonimlik ilkesi olduğu üzerinde durulmaktadır. Hemşirelerin ve diğer sağlık profesyonellerinin tıbbi hataları bildirmesine olanak tanıyan raporlama sistemlerinin iyileştirilmesi, anonimlik ilkesinin özellikle dikkate alınarak güncel bir raporlama sistemi oluşturulması için mevcut raporlama sistemlerinin özelliklerinin avantaj ve dezavantajlarının incelenip en verimli sonuçların elde edildiği sistemlerin kullanılması ya da geliştirilmesi gereklidir.

İlaç Hataları İle İlişkili Güncel Raporlama Sistemleri

Literatürde ilaç hatalarının raporlanması amacıyla kullanılan ilaç hatası raporlama sistemlerinin ülkelere hatta yerel bölgelere göre değiştiği belirtilmekle birlikte genel olarak hem ulusal düzeyde hem de uluslararası düzeyde ilaç hatalarını belirlemeye yönelik güncel bir raporlama sistemi eksikliğinin bulunduğu bilinmektedir. Bu nedenle ilaç hatalarını raporlamada hemşirelerin kullanacağı yeni ve güncel raporlama sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bilinen en güncel ilaç hatası raporlama verilerinin MPSMS, POA, GTT, Spontaneus Active Event Reporting Systems, Safe Loop, SAPHRA (South African Helath Products Ragulatory Authority) olduğu görülmektedir (WHO, 2017). Bu raporlama sistemlerinin bazı temel özellikleri şunlardır:

MPSMS: MPSMS'nin temel hedefleri, hastanede yatmakta olan ve ücretli hizmet alan hasta nüfusu arasındaki bazı ilaç güvenliği sorunlarının büyüklüğünün belirlenmesini sağlamak ve ulusal hasta güvenliği ve ilaç güvenliğini iyileştirme çabalarını desteklemek için temel ve trend olan verileri sağlamaktır. MPSMS örnek popülasyonu, ABD'de rastgele seçilen hastaneye yatırılmış olan hastaları içermektedir (Hunt, 2005; Wang, vd., 2014). MPSMS'nin geliştirilmesine temel oluşturan üç temel ilke amaç, şeffaflık ve ilgidir (Hunt, 2005). Sistem oluştururken hazırlık aşamasında, hastanın hastaneye yatışı sırasında bir sağlık bakımı alıp almadığı ve olumsuz bir olayın meydana gelip gelmediğini belirlemek amacıyla algoritmalar geliştirilmiştir. Bu algoritmalar teknik uzmanlar tarafından incelenip doğrulandıktan sonra algoritmanın gerektirdiği bilgilere dayalı, belli soru ve yönergeler içeren bir veri toplama aracı

geliştirilmiştir. Sorulan sorular ve yönergeler elektronik bir veri toplama yazılımına programlanmıştır. Böylece, bir maruziyetin ve ilaç hatasının gerçekleşip gerçekleşmediğinin belirlenmesi, belirgin ve açık bir soyutlama protokolü ve veri analizi süreci ile gerçekleştirilmektedir (Hunt, 2005; Wang, vd., 2014). İlaç hatalarının %90'dan fazlasının MPSMS ölçümlerine dayanması ve günümüzde tıbbi kayıtlardan elde edilen verilerin en büyük ve en sağlam kaynağı olması nedeni ile sistemin birçok avantajı bulunmaktadır (Battles ve Lilford, 2003; Kilbridge ve Classen, 2006).

POA: POA, ilaç hatası raporlama sistemidir ve diğer bazı ilaç güvenliği raporlama sistemlerinde bulunan bilgilere dayanır. ABD'de hastanede yatmakta olan hasta popülasyonunun ilaç hatalarına maruz kalması sonucu sağlık profesyonelleri tarafından bu sisteme hata bildirimini yapılmaktadır. POA maliyet etkin bir sistemdir, veriler sistemden kolay bir şekilde toplanabilir ve nispeten diğer sistemlere göre uygulaması daha kolaydır. Fakat bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlar; ilaç güvenliği hakkında tam ve doğru bir bilgi sağlayamaması, verilerin güvenilirliği konusundaki endişeler ve verilerin ölçüm yöntemlerindeki tutarsızlıklardır (Coye, vd., 2011).

GTT: İlaç güvenliği ölçümüne yönelik başka bir yaklaşım ise “Küresel Tetikleyici Araç (GTT)” tır ve olumsuz ilaç hatalarını ortaya çıkarmak için geliştirilmiştir. GTT, ilaç güvenliğini geliştirme çabalarının ulusal durumunu değerlendirmek için kullanılmaktadır (Landrigan, vd., 2010; Stockwell, vd., 2015). GTT, hastanın bir ABD hastanesinde yattığı sırada ilaç uygulamalarından kaynaklanan sorunları tespit etmektedir ve GTT tabanlı çalışmalarda rapor edilen ilaç hatası oranları %13,5 ile %27 arasında değişmektedir (Bakullari, vd., 2014; Furukawa, vd., 2016). GTT daha önce kurumda hiç tanımlanmamış olan ilaç hatalarını tespit etme ve ortaya koyma yönünde mükemmel olsa da, bildirim yapılan ilaç hatalarının yalnızca bir kısmını rapor etmektedir. Bir diğer sınırlılığı da ilaç hatalarının gerçek görülme sıklığını tam olarak belirtmemesi ve oranları karşılaştırmak için tutarlı bir veri sağlayamaması ve aynı zamanda yüksek kullanım maliyetinin olmasıdır.

QSRs: QSRs, eğitimli tıbbi kayıt personeli tarafından yapılan grafik soyutlama işlemine dayanmaktadır. Olumsuz ilaç hatalarının (opioid olumsuz olayları gibi) bildirimin yapıldığı QSRs; 2012 Eylül'de yürürlüğe girmiştir (Patient Safety Organization (PSO Statute, 2016). QSRs, ilaç güvenliği ve bakım kalitesi verilerinin elde edilmesine, analizine ve raporlanmasına izin veren modüler, genişletilebilir ve çok fonksiyonlu bir yazılım platformudur. İlk sistem, tıbbi kayıtlardan ilaç hatalarının izlenmesi için web tabanlı tıbbi kayıt soyutlamasını destekleme, kabul, taburcu ve transfer verilerini içe aktarma yeteneğine sahiptir ve gelecekte diğer yapılandırılmış elektronik verileri eklemek

ve dahil etmek için güncellenebilme özelliğine sahiptir. Sistem birçok ilaç hatasını tespit etmeyi kolaylaştırmanın yanında çok işlevli bir raporlama platformu olması ve her nedene bağlı ilaç hatası zararlarını saptaması gibi çeşitli avantajlar sunmaktadır. QSRS, eğer istenirse gelecek birkaç yıl içerisinde sadece ABD merkezli hastanelerde değil yerel hastanelerde ya da sağlık sistemlerinde de kullanılabilecektir (WHO, 2017).

Spontaneous Active Event Reporting Systems: Bu raporlama sistemlerine spontan aktif olay raporlama sistemleri adı verilmektedir (Farley, Haviland ve Champagne, 2008). Helmreich (2000) bu tür raporlama sistemlerinin oranları belirlemek amacıyla kullanılmaması gerektiğini, fakat bu tür raporlama sistemlerinin tespit edilemeyecek zararsız olaylarla ilgili gizli hataları belirlemede son derece önemli olduğunu vurgulamıştır. Bu tür sistemlerin diğer bir güçlü yönü, sağlık profesyonellerinin ilaç güvenliği tehdit unsurlarını tanımlarına ve raporlamaya dahil olmasıdır. Sistem ilaç hatalarının yanı sıra çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar ve Clostridium difficile ile ilişkili olaylar dahil olmak üzere hastane kaynaklı enfeksiyonları hakkında da veri üretmektedir (Tepas, vd., 2013; Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2016).

SAFE Loop: Bu sistem, ABD sağlık bakım kurum ve kuruluşlarının ilaç güvenliğini arttırmak amacıyla olay raporlama sistemlerini etkin bir araca dönüştürmek amaçlı geliştirilen bir girişimdir. SAFE Loop'un altı temel özelliği bulunmaktadır. Bunlar:

- Hemşirelerin çalıştıkları birimlerde ilaç uygulamalarına ilişkin problemlere ait girdileri almak,
- İlaç hataları hakkında bilgi almaya odaklanmak,
- Hemşireleri daha bilgilendirici bir şekilde hata raporlaması yapmaları için eğitmek,
- Hemşireleri ilaç hatalarına ilişkin raporlamaya teşvik etmek,
- Hatalarla ilgili birden fazla kaynaktan bilgiyi toplayıp bir araya getirmek,
- Hemşirelere elde edilen bulgu, sonuçlar ve önleme planları hakkında bir geri bildirim sağlamaktır (Berdahl, vd., 2023).

SAFE Loop, etkili bir şekilde kullanılırsa sağlık bakım kurum ve kuruluşlarındaki personelin ilaç hatası bildirimine yönelik bazı yararlar sağlayacağı belirtilmektedir. Bunlar:

- Hemşirelerin raporlamaya katılımını arttırmak,
- Daha bilgi verici raporlar üretmek,
- Organizasyonda yer alan güvenlik liderlerinin problemleri anlamasını sağlamak,

- Sistem tabanlı çözümlerin daha etkin bir şekilde tasarlanmasını sağlamak,
- Yüksek öncelikli ilaç güvenliği hatalarının oranlarını düşürmektir (Berdahl, vd., 2023).

SAHPRA (SOUTH AFRICAN HEALTH PRODUCTS REGULATORY AUTHORITY): Güney Afrika Sağlık Ürünleri Düzenleme Otoritesi (SAPHRA), Güney Afrika Hükümeti tarafından insan ve hayvan sağlığı ve refahının en üst seviyede olmasını sağlamak için 2018 yılında kurulmuştur. SAPHRA, Ulusal Sağlık Bakanlığı'nda bulunan hem İlaç Kontrol Konseyi'nin (MCC) hem de Radyasyon Kontrol Müdürlüğü'nün (DRC) rollerini üstlenmiş ve Ulusal Sağlık Bakanlığına rapor veren bağımsız bir kuruluş olarak kurulmuştur. SAHPRA, ilaç güvenliğini sağlamak ve ilaç hatalarını bildirmenin yanında tüm sağlık ürünlerini düzenlemek, izlemek, değerlendirmek, araştırmak, incelemek ve kaydetmekle görevlidir. Buna klinik çalışmalar, tamamlayıcı ilaçlar, tıbbi cihazlar ve in vitro teşhisler de dahildir. SAPHRA'nın ilaçların, tıbbi cihazların ve halkın sağlığının korumak amacıyla gerekli standartları sağlaması için kontrol ilkesi vardır. Bunlar: güvenlik, kalite ve etkinliktir (South African Health Products Regulatory Authority [SAPHRA], 2024; SAPHRA 2020, Keyter, vd., 2018). SAHPRA'nın hedeflerinden biri, Güney Afrika'daki hastalara güvenli ilaçlar sunmaktır. Bu hedefi yerine getirmenin bir yolu, advers ilaç reaksiyonlarını ortaya çıkarmaktır ve advers ilaç reaksiyon raporlarının toplanması nedene yönelik çalışmalar için bir odak noktasıdır. İlaç reaksiyonları için kullanılan bu raporlama sistemi, advers ilaç olaylarını raporlamasını mümkün olduğunca verimli hale getirmeye destek olmak için DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İş birliği Merkezi tarafından kullanıma sunulmuştur (SAPHRA, 2024).

RECI: RECI ulusal bir raporlama sistemidir ve İsviçre'de geliştirilmiştir. Ulusal bir raporlama sistemi olmasının yanında yerel bir raporlama sistemi ile de hizmet vermektedir. 2021 yılına kadar sisteme toplam 1621 ilaç hatası bildirimi yapılmıştır. RECI, tanımlayıcı istatistiksel analiz yöntemlerini kullanarak raporlama ile sunulan verilerin analizini gerçekleştirir. Bu sistem ilaç hataları ve ilaç hata türleri hakkında bilgi verir (Abdolhassani, 2021).

MOROCCAN PHARMACOVIGILANCE CENTRE (MPVC): MPVC raporlama sistemi 2006 yılında Fas'ta farmakovijilans bildirim sistemi olarak kurulmuştur. Sisteme girilen veriler tanımlayıcı istatistiksel analiz yöntemleri ile analiz edilmektedir. MPVC ilaç hata süreçleri, ilaç hatalarına etki eden ve neden olan faktörleri, ilaç hatası tipleri ve ilaçla ilişkili zararları bildirmektedir. Sistem özellikle advers ilaç reaksiyonlarını bildirmeye odaklanmıştır. 2006-2016 yılları

arasında toplam 1618 ilaç hatası bildirilmiş ve bunların ciddi advers ilaç reaksiyonları ile ilişkili oranı ise %23 olarak bildirilmiştir (Alj, 2021).

FRENCH MEDICATION ERROR GUICHET: 2005 yılında ilaç hatalarını toplamak ve yönetmek için bir departman kurulmuştur ve bu sisteme French Medication Error Guichet adı verilmiştir. Bu sistem tıbbi ürünlerin neden olduğu olası ilaç hatalarının tespitini sağlamak ve sonrasında izlemine yapmak amaçlı geliştirilmiş ulusal bir sistemdir. Sistem halk sağlığı sorunu teşkil eden ilaç hatalarını önlemeyi ve azaltmayı amaçlamaktadır. Bu sistem sağlık profesyonelleri ve hastalara doğrudan ilaç hatası ile ilişkili tüm verileri anında ve direkt olarak rapor etmekte ayrıca bu raporlara ek olarak advers ilaç reaksiyonları, ilaç hata süreçleri, ilaç hatası türleri ve nedenleri ve ramak hala hatalar hakkında da bilgi sağlamaktadır. Guichet Sistemi aracılığıyla elde edilen 2013 ve 2014 yılları arasında 2248-2525 ilaç hatası rapor edilmiştir (Azar, 2021).

SAFER: Güvenlik ve Geri Bildirim Olay Raporlama (SAFER) sistemi, ilaç hataları için standartlaştırılmış bir taksonomi sağlayan NCCMERP çerçevesine dayanan e-raporlama aracıdır. SAFER veri seti, hasta demografisi (örneğin, yaş ve cinsiyet), en sorumlu doktor, ilgili ilaç dahil olmak üzere olay tanımı/ayrıntıları, olay kategorileri dahil olmak üzere ilaç olay raporlaması için 32 zorunlu ve isteğe bağlı veri alanından oluşur, örneğin, yanlış doz, şiddet seviyesi, gerçekleştirilen acil eylemler, raportör ataması ve katkıda bulunan faktörlerdir. Bununla birlikte, SAFER yapılan güncellemelerin yanı sıra Ocak 2018'de olay raporlamasına ilişkin zorunlu çevrimiçi eğitim modüllerinin tanıtılmasından sonra raporların kalitesi iyileşmiştir. Olay raporlama sistemleri, olay özelliklerine ilişkin ilgili iç görüşler sağlayabilse de, bu sistemlerle ilişkili başka bazı sınırlamalar da tespit edilmiştir. Önemli sınırlamalardan biri, olayların geri çağırma doğruluğunu olumsuz yönde etkileyebilecek olay oluşumu ile olay raporlaması arasındaki zaman gecikmesidir. Bu merkez, ilaç olaylarını yönetmek için bir 'Adil Kültür' yaklaşımını benimsemiştir. Bu yaklaşım, dürüst hata raporlamasını teşvik etmek için açıklık ve adalet ortamını sağlarken, suçsuzluk ve ceza arasında dengeli bir kültürü teşvik etmektedir (Bailey, 2021).

US- FAERS: FDA'nın terapötik biyolojik ürünler ve ilaç için pazarlama sonrası güvenlik Olumsuz Olay Raporlama Sistemi (FAERS), FDA'ya gönderilen ilaç hatası raporları ve olumsuz olaylar hakkında içerik sunan bir veri tabanıdır ve takip amaçlı geliştirilmiştir. FAERS'in bilgi verici bir veri tabanına sahip olması ile Uluslararası Uyum Konferansı'nın (ICH E2B) yayımladığı uluslararası güvenlik raporlama kılavuzuna uymaktadır. İlaç hataları ve olumsuz olaylar, tıbbi terminolojik kavramlara dayandırılmıştır. Sistem, advers ilaç reaksiyonları, ilaç hataları, hastalara ait sosyodemografik bilgiler gibi birçok değerli bilgi içermektedir. 2014'den beri, milyonlarca vaka; sağlık profesyonelleri ve diğer

bireyler tarafından FAERS'e rapor edilmiştir. İlaç güvenliği sinyali tespiti, ilaç-ilaç etkileşimi tanımlaması ve kendine özgü olumsuz ilaç reaksiyonu gibi bilgileri sağlamaktadır. FAERS, kullanıcılara dost olmak amaçlı sorgulamaya izin veren interaktif bir web tabanlı araçtır. Bu sistemin amacı, ilaç piyasası, sağlık ekip üyeleri ve kullanıcılar tarafından FDA'ya bildirimi yapılan yan etkiler ile ilişkili veri sağlamak ve halkın bu verilere erişimini kolaylaştırmaktır. FAERS, FDA'ya hem ilaç hem de biyolojik ürünler kaynaklı rapor edilen olumsuz olaylarla ilgili verileri sunsa da, verilerde hala daha birtakım sınırlamalar olduğu göze çarpmaktadır. Örneğin, FAERS belirli bir ilaç ya da biyolojik ürün hakkında raporlar içerse de, bu, ilacın ya da biyolojik maddenin olumsuz olaya neden olduğu anlamına gelmemektedir. Dikkate alınması gereken diğer sınırlılıklar ise şunlardır:

- Sistemde sürekli tekrar eden ve eksik bildirimi yapılmış raporlar bulunmaktadır.
- Bir raporun varlığı neden olan faktör hakkında kesin bir bilgi sağlamaz.
- Raporlarda belirtilen bilgilerin doğruluğu teyit edilmemiştir.
- Olayların gerçekleşme oranları raporlarla saptanamayabilir.
- Hastalar ilaçlarını bırakmadan ya da değiştirmeden önce doktorlarıyla konuşmalıdır.

Veri erişimini kolaylaştırması ve şeffaf olması, ayrıntılı raporlar sunması, güvenlik sinyallerini belirlemesi de sistemin sağladığı avantajlardandır (Carnavale, 2018).

DUTH CENTRAL MEDICATION INCIDENTS REGISTRATION (CMR): Hollanda'da, ülke çapındaki ilaç hataları raporlama sistemi (CMR) 2006 yılında hastanelere bilgi vermek için kurulmuş ve 2010 yılında ek ortamlarla alanı genişletilmiştir. Sistem, hem günlük pratik olması hem de sağlık profesyonellerine geri bildirim verilmesini kolaylaştırmak amaçlı bilgi teknolojisini kullanmaktadır. CMR'nin hedefleri; Bazı yüksek riskli ilaç olaylarının tekrar etmesini önlemek için uyarılar vermek ve CMR veri tabanındaki analizlere dayanarak sağlık profesyonellerini ve politik yöneticileri riskler konusunda haberdar etmektir.

Raporlama formu dört bölümden oluşmaktadır idari bilgiler; hasta verileri, ilaç hataları hakkında bilgiler ve uyarı verme ihtiyacına ilişkin sorulardır. İdari bilgiler bölümünde kullanıcının raporlama tarihini, ilaç hatalarının tarihini ve sağlık bakım kurumunun kimlik numarasını belirtmesi gerekmektedir. Hastaya ait veriler, cinsiyet ve doğum yılıyla sınırlıdır. ABD Güvenli İlaç Uygulamaları Enstitüsü'nün (ISMP) deneyimine dayanarak, ilaç hatasının açıklaması, ilaç hatasını açıklamak için açık uçlu bir soruyla başlar. Kalan sorular, diğer pencerelerde önceden tanımlanmış cevapları olan çoktan seçmeli sorulardır. En

önemli üç soru şunlardır: Ne tür bir ilaç hatasıdır? Altta yatan nedenler nelerdir? Hastaya nasıl bir zarar verilmiştir? Raporlama formunun dördüncü ve son bölümü, tekrarlama riski, diğer sağlık hizmeti sunucuları için eğitim potansiyeli ve bir uyarı için algılanan ihtiyaç hakkındaki sorulardan oluşur (Dreijer, 2019).

İlaç Hataları Raporlama Sistemlerini İyileştirmeye Yönelik Öneriler

Tüm sağlık bakım kurum ve kuruluşları ilaç hataları ve olası risklerin ortadan kaldırdığı veya azaltıldığı bir yöntemi hayata geçirmek sorumluluğundadır. Sağlık bakım kurumları hem oluşan hem de oluşma riski içeren hataları araştırmalı hem de bu hataları proaktif bir şekilde ortadan kaldırmalıdır. İlaç güvenliğini takip etmek ve hatanın boyutunun ölçümünü yapmak için tutarlı bir yönetsel düzene gereksinim duyulmaktadır. İlaç hatalarının tespit etmek, rapor edilmesini sağlamak, hataların izlemine yapmak ve hata gerçekleştiğinde hataya neden olan risk faktörlerinin tartışılmasını sağlamak güvenli bir kültür oluşturmada önemlidir. Hatalı uygulamaların tespit edilmesini sağlamak için sağlık bakım kurumlarında resmi bir şekilde liderlik organizasyonu gereklidir. Liderler aracılığıyla hataya sebep olan kişilerin hesap verebilmesini sağlamak için bir yöntem bulunması, ilaç güvenliğinin başarısı için esastır (Sirajuddin, vd., 2009). Hataları doğru bir şekilde uygun yöntemlerle değerlendiren ve düzenleyen bir sistemin, anlamlı bilgiler verebilmesi için ceza verici bir tutumda olmaması gerekir. Etkili bir ilaç hatası raporlama sisteminin öncelikli hedefleri, suçu bir kişiye atmak yerine önleyici olmalıdır. Raporlama sistemi bildirim yapılan hataların anonim olmasını sağlamalıdır (Donaldson, vd., 2000). Doğru bir ilaç hatası raporlama sistemi, sağlık bakım ortamlarındaki raporlamayı önemli ölçüde desteklemelidir (Absstassue, vd., 2011). Raporların analizi hemen gerçekleştirilmeli ve sonuçları kişilere ve kurumlara sunulmalıdır. Raporlama işleminin basit ve anlamlı olabilmesi için sistemde değişiklikler planlanmalıdır; örneğin, raporlama için kullanılacak kağıt sayfa sayısının minimuma indirgenmesi vb (Agrawal, 2009). İlaç hatası raporlama programını tasarlarken hedef, zarara yol açan olayları azaltmak, hastaya zarar vermeyen olayların raporlanmasını artırmak olmalıdır. Her ay yayımlanan istatistiksel raporlar ile hataya neden olan faktörler ve rakamlara takılı kalmak, süreç iyileştirmesine yol açabilecek kök nedenlerin analizine önem verilmemesiyle sonuçlanırsa ters etki yapabilir (Amarasingham, vd., 2009). Raporlama sisteminin tam olarak geliştirilmesi için, kişilerin kendisini sorumlu hissetmeleri esastır. Sistemin diğer bölümlerini geliştirmek için yetkilendirilmiş hissetmelidirler (Handler, vd., 2007). Psikolojik güvenlik, raporlama sistemleri için kurumda bir ihtiyaç haline getirilebilir. Bunun sağlanması, sağlık bakım kurum ve kuruluşlarının personeline hem güven hem de saygı duyulan bir yer olmasını sağlamaktadır. Bunu yapmak, raporlama sistemlerinin geri bildirim verme ve alma ve hataların belirlenmesinde tüm mekanizmasının daha da zenginleştirilmesini sağlar (Edmandson, 1999).

Sonuç ve Öneriler

İlaç hataları, sağlık sektörüne büyük yük getiren yaygın bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır ve bu hatalar genellikle etkili önleyici stratejiler uygulanarak önlenebilir. Bir raporlama sisteminin etkinliğini ölçmek için sağlık profesyonelleri ve kurum yöneticileri, elde edilen bilgilerin ilaç güvenliğini arttırmak amacıyla ne kadar etkili bir şekilde uygulandığını gözlemlemelidir. Başarılı bir ilaç hatası raporlama programının şu özellikleri vardır: raporlayan için güvenlidir, faydalı öneriler ve etkili değişikliklerle sonuçlanır, tüm çalışanları kapsar ve gerekli kaynaklarla desteklenir. Sağlık bakım kurum ve kuruluşları ilaç kullanım sürecinin daha güvenli bir uygulamaya dönüşmesi için başarılı ve güncel bir raporlama sistemi belirlemelidir.

Kaynaklar

- Abdollahsani, N., Vollenweider, P., Servet, J., Marques-Vidal, P. (2021). Trend and Characteristics of Medication Errors in A Swiss Academic: Hospital: An Observational Retrospective Study. *Drugs Ther Perspect*, 37: 536-544.
- Abstoss, K.M., Shaw, B.E., Owens, T.A., Juno, J.L., Commiskey, E.L., Niedner, M.F. (2011). Increasing Medication Error Reporting Rates While Reducing Harm Through Simultaneous Cultural and System-Level Interventions In An Intensive Care Unit. *BMJ Qual*, 20, 914–922.
- Agrawal, A. (2009). Medication Errors: Prevention using information technology systems. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 67(6), 681-686.
- Al-Shara, M. (2011). Factors Contributing to Medication Errors In Jordan: A Nursing Perspective. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 16(2), 158-161.
- Alamrani, H.H. (2020). Nurses' Perspectives on Causes and Barriers to Reporting Medication Administration Errors. *Health Sciences Journal*, 14(2):1–7.
- Alharbi, J., Jackson, D., Usher, K. (2010). Compassion Fatigue In Critical Care Nurses And Its Impact On Nurse Sensitive Indicators In Saudi Arabian Hospitals. *Australian Critical Care*, 33(6), S:553-559.
- Alj, L. (2021). Construction and Analysis of a Database for Medication Errors in A Pharmacovigilance Centre- The Moroccan Experience. *Eur J Clin Pharmacol*, 77: 1235-1246.
- Alrabadi, N., Haddad, R., Haddad, R., Shawagfeh, S., Mukatash, T. ... Al-rabadi, D. (2020). Medication Errors among Registered Nurses in Jordan. *Journal of Pharmaceutical Nursing*, 123:48.
- Amarasingham, R., Plantinga, L., Diener-West, M., Gaskin, D.J., Powe, N.R. (2009). Clinical Information Technologies And Inpatient Outcomes: A Multiple Hospital Study. *Arch. Intern. Med*, 169, 108–114.
- Azar, C. (2021). Patterns of Medication Errors Involving Older Adults Reported to The French Medication Error Guichet. *Pharm Pract (Granada)*, 19:2360.
- Bailey, C. ve Jeffs, L. (2021). Threats to Narcotic Safety- A Narrative Review of Narcotic Incidents, Discrepancies and Near-Misses within A Large Canadian Health System. *Canadian Journal of Clinical Research*, 54:440-450.
- Bakullari, A., Metersky, M., Wang Y. (2014). Racial and Ethnic Disparities in Healthcare Associated Infections in The United States, 2009–2011. *Infect Control Hospital Epidemiol*, 35: S10–S16.
- Battles, J.B., Lilford, R.J. (2003). Organizing Patient Safety Research to Identify Risks and Hazards. *Quality Safety Health Care*, 12(suppl 2): ii2–ii7.

- Berdahl, C., Henreid, A., Cohen, T., Coleman, B., Seferian, E., Leang, D., ... Diniz, M. (2023). Comparing The Safety Feedback and Engagement (SAFE) Loop with an Established Incident Reporting System: Study Protocol for A Pragmatic Cluster Randomized Controlled Trial. *Contemp Clin Trials Commun*, 18:35:101192. doi: 10.1016/j.conctc.2023.101192
- Carnovale, C. (2018). A Characterization and Disproportion- Ality Analysis of Medication Error Related Adverse Events Reported to The FAERS Database. *Expert Opin Drug Saf*, 17:1161–1169
- CDC. [CDC]. (2016). *NHSN website for acute care hospital reporting*. <http://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/index.html> adresinden erişildi.
- Coye, M.J., Milstein, A., Pronovost, P. J. (2011). Leading Through Innovation & Collaboration: Addressing Health System Change, Patient Safety, and Quality of Care. *AHRQ*.
- Donaldson, L.J., Kelley, E.T., Dhingra-Kumar, N., Kieny, M.P., Sheikh, A. (2017). Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge. *Lancet*, 389(10080):1680–1.
- Donaldson, M.S., Corrigan, J.M., Kohn, L.T. (2000). To Err İs Human: Building A Safer Health System. *National Academies Press*.
- Dreijer, A.R. (2019). Anticoagulant Medication Errors İn Hos- Pitals and Primary Care: A Cross-Sectional Study. *International Journal for Quality in Health Care*, 1;31:346–352
- Edmondson, A. (1999). Psychological Safety and Learning Behavior İn Work Teams. *Administrative Science Quarterly*, 44, 350–383.
- Evans, S.M., Berry, J.G., Smith, B.J., Esterman, A., Selim, P., O'shaughnessy, J., DeWit, M. (2006). Attitudes And Barriers To Incident Reporting: A Collaborative Hospital Study. *BMJ Quality & Safety*, 15(1), 39-43. doi: 10.1136/qshc.2004.012559
- Farley, D.O., Haviland, A., Champagne, S. (2008). Adverse-Event-Reporting Practices by US Hospitals: Results of A National Survey. *Quality and Safety in Health Care*, 17:416–423.
- Farzi, S., Abedi, H.A., Ghodousi, A., Yazdannik, A.R. (2014). Isfahan'daki Hastanelerde Çalışan Hemşirelerin İlaç Hataları Deneyimleri. *Journal of Quality Research Health Science*, 2:310–9.
- FDA. [FDA]. (2020). *MedWatch: The FDA safety information and adverse event reporting program*. <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program> adresinden erişildi.
- Furukawa, M., Eldridge, N., Wang, Y. (2016). Electronic Health Record Adoption and Rates of in-Hospital Adverse Events. *Journal of Patient Safety*.

- Gök, D. ve Sarı, H.Y. (2017). Pediatri Hemşirelerinin Tıbbi Hatalardaki Tutumları. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2(1),7-13.
- Handler, S.M., Perera, S., Olshansky, E.F., Studenski, S.A., Nace, D.A., Fridsma, D.B., Hanlon, J.T. (2007). Identifying Modifiable Barriers to Medication Error Reporting in The Nursing Home Setting. *Journal of The American Medical Directors Association*, 8, 568–574.
- Hunt, D.R. (2005). *Fundamentals of medicare patient safety surveillance: intent, relevance, and transparency*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality.
- Institute of Medicine [IOM]. (2000). *To Err Is Human*. Washington, D.C.: National Academies Press. doi:10.17226/9728
- Karagözoğlu, Ş., Meryem, O. T. U., Coşkun, G. (2019). Bir Araştırma ve Uygulama Hastanesinde İlaç Hatalarının Bildirimine Yönelik Hemşirelerin Düşünceleri ve İlaç Hatalarını Raporlama Alışkanlıkları. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 26-39.
- Karavasiliadou, S. ve Athanasakis, E. (2014). *An Inside look into the factors contributing to medication errors in the clinical nursing practice*. *Health Science Journal*, 8(1), 32. <https://www.itmedicalteam.pl/articles/an-inside-look-into-the-factors-contributing-to-medication-errors-in-the-clinical-nursing-practice-105510.html> adresinden erişildi.
- Keyter, A., Banoo, S., Salek S., Walker, S. (2018). The South African Regulatory System: Past, Present and Future. *Frontiers in Pharmacology*, 9:1407. doi: 10.3389/fphar.2018.01407.
- Khammarnia, M., Ravangard, R., Barfar, E., Setoodehzadeh, F. (2015). Medical Errors and Barriers to Reporting in Ten Hospitals in Southern Iran. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 22(4), 57–63.
- Kilbridge, P.M., Classen, D.C. (2006). Automated Surveillance for Adverse Events in Hospitalized Patients: Back to The Future. *Quality Safety Health Care*, 15: 148–149.
- Landrigan, C., Parry, G.J. ... Bones, C.B. (2010). Temporal Trends Inrates of Patient Harm Resulting from Medical Care. *The New England Journal of Medicine*,363:2124–2134.
- McNutt, R. A., Abrams, R., Aron, D. C. (2003). Patient Safety Efforts Should Focus on Medical Injuries--Correction. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 287(18), 2363-a-2363. doi:10.1001/jama.287.18.2363-a
- NCC MERP [NCC MERP]. (2020). *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and prevention*. [https://_www.nccmerp.org/about-medication-errors](https://www.nccmerp.org/about-medication-errors) adresinden erişildi.

- NRLS. [NRLS]. (2020). *National reporting and learning system*. <https://report.nrls.nhs.uk/nrlsreporting/> adresinden erişildi.
- Özlü, Z. K., Eskici, V., Aksoy, D., Nadiye, Ö. Z. E. R., Yayla, A., Avşar, G. (2015). Cerrahi Kliniklerde Çalışan Hemşirelerin İlaç Uygulama Hatalarına Yönelik Görüş ve Deneyimlerinin Belirlenmesi. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(1), 83-104.
- PSO Statute. (2016). <http://www.pso.ahrq.gov/legislation/act>. adresinden erişildi.
- SAPHRA. (2020). *SAHPRA 2020 report*. <https://www.sahpra.org.za> adresinden erişildi.
- SAPHRA. (2024). *Who We Are*. <https://www.sahpra.org.za> adresinden erişildi.
- Sarvadikar, A., Prescott, G., Williams, D. (2010). Attitudes To Reporting Medication Error Among Differing Healthcare Professionals. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 66(8), 843-853
- Semiz-Aydın, S. (2015). *Bir hastanede çalışan hemşirelerin ilaç hatası bilgi durumları ve ilaç hatalarının raporlanması ile ilgili düşüncelerinin değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Sirajuddin, A.M., Osheroff, J.A., Sittig, D.F., Chuo, J., Velasco, F., Collins, D.A. (2009). Implementation Pearls From A New Guidebook On Improving Medication Use And Outcomes With Clinical Decision Support: Effective CDS Is Essential For Addressing Healthcare Performance Improvement Imperatives. *Health Information Management Journal*, 23-38.
- Stockwell, D.C., Bisarya, H., Classen, D.C. (2015). A Trigger Tool to Detect Harm in Pediatric Inpatient Settings. *Pediatrics*, 135:1036–1042.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. [SB]. (2019). *Güvenlik Raporlama Sistemi*. <http://grs.saglik.gov.tr/Default.aspx> adresinden erişildi.
- Tepas, J.J., Kerwin, A.J., Devilla, J. (2013). Macro vs Micro Level Surgical Quality Improvement: A Regional Collaborative Demonstrates The Case for A National NSQIP Initiative. *Journal of The American College of Surgeons*, 21:599–604.
- Uzuntarla, E. ve Tural Büyük, E. (2021). Hemşirelerin İlaç Uygulama Hata Deneyimleri ile İlaç Hata Nedenlerine Yönelik Algıları. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6 (3), 641-654
- Wang, Y., Eldridge, N., Metersky, M.L. (2014). National Trends In Patient Safety for Four Common Conditions, 2005–2011. *The New England Journal of Medicine*, 370:341–351.
- WHO. [WHO]. (2005). *World Alliance For Patient Safety Who Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems From Information to Action*.

- World Health Organisation. [WHO]. (2017). *Patient Safety Learning Systems: A Systematic Review and Qualitative Synthesis*. Ontario Health Technology Series, 17(3),1-23.
- Yıldız, F. T. ve Yıldız, İ. (2020). Hemşirelerin İlaç Uygulama Hatalarına Yönelik Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *Türk Fen ve Sağlık Dergisi*, 1(1), 29-41.
- Yöntem, S., Güntürkün, F., Tokem, Y., Kaplan, Y. C. (2019). İlaç Hatalarına Yönelik Hemşirelerin Bilgi ve Tutumlarının İncelenmesi. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(2), 51-9.

BÖLÜM 39

Dental Seramiklerde Renk ve Renk Stabilitesi: Materyal Yapısı, Yüzey Özellikleri ve Klinik Açından Değerlendirme

Aslı Gökçe¹ & Çağlar Bilmenoğlu²

¹ Arş. Gör., Trakya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, ORCID: 0009-0008-0869-0233

² Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, ORCID: 0000-0002-2580-9899

1. Giriş

Dental seramikler, estetik beklentilerin arttığı modern protetik tedavilerde yaygın olarak tercih edilen materyallerden biridir. Özellikle ön bölge restorasyonlarında, çevre diş dokusu ile uyumlu bir renk elde etmek tedavinin başarısını doğrudan etkiler. Bu nedenle dental seramiklerin ışıkla etkileşimi, iç yapısı ve yüzey özellikleri gibi faktörlerin renge nasıl yansıdığının anlaşılması klinisyenler açısından önem taşır. (Kelly & Benetti, 2011).

Günümüzde CAD/CAM sistemlerinin yaygınlaşması ile birlikte, farklı içerik ve yapısal özelliklere sahip çok sayıda seramik materyal klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Bu çeşitlilik, renk oluşumu ve renk stabilitesinin anlaşılmasını daha da önemli hâle getirmiştir. Klinik uygulama sırasında materyalin yapısal özellikleri kadar, laboratuvar aşamaları, simantasyon süreci ve hastanın ağız içi alışkanlıkları da renk değişimi üzerinde etkili olabilmektedir. Özellikle CAD/CAM üretim süreçlerinde kullanılan frezeleme hassasiyeti, sinterleme sıcaklıkları ve yüzey bitirme protokollerinin renk sonucunu etkilediği gösterilmiştir (Awada & Nathanson, 2015; Ellakany, Aly, Alameer, Alshehri, & Fouda, 2024; Zhang & Lawn, 2018).

Estetik bölgedeki başarı yalnızca başlangıçtaki renkle sınırlı değildir; restorasyonun uzun dönemde bu rengi koruyabilmesi de büyük önem taşır. Ağız ortamının değişken yapısı, sıcaklık farkları, asidik içecekler, günlük temizlik alışkanlıkları ve yüzey aşınmaları zamanla restorasyonun renginin değişmesine neden olabilir. Bu nedenle dental seramiklerde renk stabilitesi hem materyal seçimi hem de klinik uygulama açısından değerlendirilmesi gereken temel bir konudur.

Renk değişiminin objektif olarak değerlendirilebilmesi için ΔE değerleri üzerinden ölçümler yapılmakta, bu ölçümlerin klinik anlamlılığı literatürde belirlenmiş sınır değerler üzerinden yorumlanmaktadır. Bu nedenle renk ölçüm yöntemlerinin ve değerlendirme kriterlerinin doğru anlaşılması, restorasyonların uzun dönem başarısı açısından önem taşır.

Bu bölümde, dental seramiklerde renk oluşumu, renk değişimine etki eden faktörler, renk ölçüm yöntemleri ve klinik açıdan dikkat edilmesi gereken noktalar güncel literatür doğrultusunda ele alınacaktır.

2. Dental Seramiklerde Renk Oluşumu

Dental seramiklerde rengin nasıl oluştuğunu anlamak, doğru materyal seçimi ve başarılı bir estetik sonuç açısından büyük önem taşımaktadır. Doğal diş dokusuna benzer bir görünüm elde etmek için seramiğin hem iç yapısının hem de yüzey özelliklerinin ışığı nasıl yansıttığı anlaşılmalıdır. Seramik materyallerin

içerdiği cam fazı, kristal yapıları, renklendirici oksitler ve partikül yoğunluğu, ışığın materyal içinde yayılma biçimini etkileyerek gözle algılanan rengi belirler. CAD/CAM sistemleriyle üretilen modern seramiklerde renk, yalnızca materyalin kendi rengiyle değil, tabakalı yapının yarı saydamlık özellikleriyle de oluşur. Özellikle feldspatik ve cam seramiklerde ışık materyal içinde daha fazla kırılır, bu da dişe daha yakın bir optik etki oluşturur. Zirkonya esaslı restorasyonlarda ise kristal faz oranı daha yüksek olduğundan ışık geçişi sınırlanabilir ve daha opak bir görüntü elde edilebilir. Bu farklılıklar, klinik endikasyona göre doğru seramiğin seçilmesini önemli hale getirir.

2.1. Seramiğin Yapısal Özelliklerinin Renge Etkisi

Her seramik tipinin kendine özgü bir iç düzeni vardır. Bu iç düzen, ışığın materyal içinde nasıl ilerleyeceğini belirleyerek seramiğin rengini etkiler. Cam içeriği daha yüksek olan seramikler, ışığı daha fazla geçirir ve daha doğal bir görünüm sağlar. Buna karşılık, kristal oranı daha yüksek materyaller ışığı daha fazla dağıtır ve daha opak görünür. Bu durum klinik olarak özellikle ön bölge restorasyonlarında renk seçimini doğrudan etkiler (Kelly & Benetti, 2011).

Ayrıca modern seramiklerde kullanılan renklendirici iyonların da ışığın soğurulma ve saçılma davranışını etkileyerek dolaylı yünden rengi etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Literatürde metal oksit içeren pigmentlerin seramiklerin renk tonu, ışık soğurulması ve yüzeyden yansıyan ışığın miktarı üzerinde değişiklik oluşturabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Örneğin demir, nikel veya titanyum oksit içeren pigmentlerin ısısal işlem sırasında seramiğin mikro yapısı ile etkileşime girerek daha sıcak veya daha koyu tonlara yol açabileceği buna karşılık itriyum veya zirkonyum katkılarının daha nötr ve opak bir görüntü oluşturabileceği bazı araştırmalar sonucu gözlenmiştir. Bu nedenle renklendirici oksitlerin materyal içindeki yoğunluğu, dağılımı ve üretim sürecindeki davranışlarının seramiğin translüsenslik-opaklık dengesine potansiyel olarak etki edebileceği düşünülmekte; ancak bu ilişkiyi doğrudan açıklayan çalışmalar sınırlı olduğundan mevcut veriler daha çok deneysel bulgular ve üretici raporları düzeyindedir (Gali, Patel, Akanksha, & Karuveetil, 2025; Srichumpong et al., 2020)

Seramiklerin optik özellikleri yalnızca kimyasal bileşimleriyle değil, üretim sürecindeki teknolojik parametrelerle de ilişkilidir. CAD/CAM sistemlerinde uygulanan frezleme işleminin hassasiyeti, partiküller arası boşlukların ve yüzey mikrodefektlerinin miktarını etkileyerek ışığın materyal içinde yayılma biçimini değiştirebilir. Benzer şekilde, sinterleme sıcaklığı ve süresindeki farklılıklar kristal faz oranını ve tane boyutunu belirlediğinden, seramiğin translüsenslik ve opaklık özelliklerinde anlamlı değişiklikler oluşturabilir. Bu nedenle üretim

aşamasındaki bu teknik değişkenler, klinikte elde edilen son rengin stabilitesine dolaylı olarak etkilemektedir (Awada & Nathanson, 2015).

2.2. Işığın Seramik İçindeki Davranışı

Seramiğin rengi yalnızca kendi yapısıyla değil, ışığın yüzeyden nasıl geri döndüğüyle de ilişkilidir. Işığın bir kısmı materyalin içinden geçerek yansıma oluşturur, bir kısmı ise yüzeyden doğrudan geri döner. Eğer yüzey pürüzsüz ve düzgünse ışık daha düzenli yansır ve daha parlak bir görünüm oluşur. Yüzey daha mat ise ışık farklı yönlere dağılır ve renk daha yumuşak görünür (Heffernan et al., 2002).

Seramiklerin ışıqla etkileşiminde translüsenslik, opaklık ve metamerizm gibi optik özellikler de önemli rol oynar. Translüsenslik, materyalin ışığı ne kadar geçirdiğini ifade eder ve translüsensliği yüksek seramikler doğal diş dokusuna benzer daha canlı bir görüntü sağlar. Bu özellik özellikle ince restorasyonlarda belirgin olup, alt yapı renginin görünürlüğünü artırabilir. Buna karşın opaklık, ışığın geçişini sınırlayan bir özelliktir ve koyu renkli dişler veya metal altyapılar gibi alt yapının maskeleyesi gereken durumlarda avantaj sağlar. Kristal yapı düzeni, cam fazı oranı ve partikül yoğunluğu translüsensliği belirleyen temel faktörlerdir.

Opaklık ise ışığın geçişini sınırlayan bir özelliktir. Koyu renkli diş dokusu, metal post, amalgam restorasyon veya kanal dolgularının maskelenmesi gerektiğinde opaklığı daha yüksek materyaller tercih edilir. Bu sayede alt yapı etkisi azaltılır ve daha homojen bir renk görünümü elde edilir. Aynı materyal kalınlığının artması da doğal olarak opaklığı artırarak renk kontrolüne katkı sağlar.

Renk oluşumunu etkileyen bir diğer önemli kavram *metamerizmdir*. Metamerizm, aynı materyalin farklı ışık kaynakları altında farklı görünmesi olarak tanımlanır ve klinik renk eşleştirme sürecinde sık karşılaşılan bir durumdur. Seramiklerin ışığı yansıtma ve soğurma özellikleri, kullanılan ışık ile etkileşerek renk algısını değiştirebilir. Bu nedenle renk seçimi yapılırken ışık koşullarının standardize edilmesi ve mümkün olduğunca gün ışığına yakın bir ışık kaynağının tercih edilmesi önerilir (Khashayar et al., 2014)

Bunlara ek olarak seramiklerde ışığın davranışını etkileyen bir diğer unsur da partikül boyutu ve dağılımıdır. Daha homojen bir mikro yapı, ışığın düzenli bir şekilde kırılmasını sağlayarak daha doğal bir görünüm oluşturur. Buna karşılık partikül dağılımındaki düzensizlikler ışık saçılmasını artırarak materyalin daha opak görünmesine yol açabilir. Özellikle zirkonya esaslı materyallerde taneler arası sınırlar, ışık saçılımını artırarak translüsensliği azaltan önemli bölgeler arasında yer alır (Zhang & Kelly, 2017)

2.3. Materyal Kalınlığı ve Alt Yapı Rengine Bağlı Değişimler

Seramik restorasyonlarda kalınlık arttıkça ışığın geçişi azalır ve materyalin rengi daha baskın duruma gelir. İnce restore edilen bölgelerde ise alt yapı renginin etkisi daha belirgin olur. Özellikle metal destekli restorasyonlarda veya koyu renkli diş yapılarında, alt yapı renginin maskeleymesi önem taşır.

Seramiklerin optik davranışının yalnızca kalınlıkla değil, restorasyonun farklı bölgelerinde oluşan değişken kalınlıklarıyla da etkilendiği, özellikle kontur ve insizal kenar bölgelerinde ışığın daha fazla kırılarak daha açık tonların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.(Abdelraouf et al., 2023)

Bu nedenle klinik uygulamada hem seramiğin kalınlığının ve alt yapı renginin hem de morfolojik tasarımın doğru planlanması estetik sonucu etkiler (Czigola et al., 2019).

3. Renk Stabilitesi Etkileyen Faktörler

Dental seramiklerde renk stabilitesi; materyalin yapısal özellikleri, yüzey işlemleri, simantasyon aşaması ve ağız içi çevresel faktörlerin ortak etkisiyle belirlenir. Başlangıçta başarılı bir renk seçilse bile, restorasyonun uzun dönem boyunca aynı görünümü koruyabilmesi hem materyalin optik özelliklerine hem de klinik uygulama kalitesine bağlıdır. Ağız ortamının sürekli değişen sıcaklığı, nemi ve pH düzeyi, seramik yüzeyinde zaman içinde mikroskobik değişimlere neden olabilir ve bu değişiklikler renk stabilitesini olumsuz etkileyebilir ve bu durum restorasyonun uzun dönem başarısı açısından önemlidir. Klinik kullanımdaki birçok etken, seramiklerin başlangıçtaki görünümünü değiştirebilir. Bu değişiklik bazen hastanın fark edeceği kadar belirgin olabilir, bazen de ancak renk ölçüm cihazlarıyla tespit edilebilir.

3.1. Ağız İçi Çevresel Faktörler

Ağız ortamı ısı, nem ve pH açısından değişken bir yapıya sahiptir. Gün içinde soğuk-sıcak yiyecekler tüketildiğinde restorasyon üzerinde sıcaklık farkları oluşur. Bu durum uzun dönemde seramikte termal stres oluşturarak yüzey yapısını etkileyebilir. Ayrıca düşük pH seviyesine sahip içecekler veya asidik yiyecekler, özellikle glaze işlemi yeterince yapılmamış seramik yüzeyinin daha kolay matlaşmasına neden olabilir.

Tükürük bileşimi de renk stabilitesi üzerinde dolaylı bir etkiye sahiptir. Tükürükteki mineraller, proteinler ve enzimler, seramik yüzeyine tutunan biyofilm ile etkileşime girerek leke tutulumunu artırabilir. Özellikle kahve, çay, şarap gibi renklendirici bileşikler içeren içeceklerle birlikte düşünüldüğünde, yüzeyin pürüzlülüğü arttıkça boyayıcı ajanların tutulumu ile birlikte ışığın

yansımaları değişir ve bu da rengin farklı görünmesine yol açabilir (Firouz et al., 2019).

Ağız içi çevresel faktörlerin renk stabilitesi üzerindeki etkisi yalnızca kimyasal ve sıcaklık değişimleriyle sınırlı değildir; mekanik etkiler de zaman içinde yüzeyde mikroskobik aşınmalara yol açarak ışığın yüzeyden düzensiz yansımaya sebep olabilir. Özellikle gıdaların abrazyon potansiyeli, yanlış fırçalama alışkanlıkları veya yüksek aşındırıcılığa sahip diş macunlarının kullanımı seramik yüzeyinde mikroçiziklerin oluşmasına neden olur. Bu çiziklerin derinliği ve yoğunluğu arttıkça yüzey pürüzlülüğü yükselir ve seramik daha mat veya daha koyu algılanabilir. Ayrıca termal döngülerle birlikte bu mikroskobik aşınmaların ilerlediği, zamanla glaze tabakasının incelerek altındaki seramik yapının açığa çıktığı ve bunun renk stabilitesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmektedir (Labban et al., 2021; Sehovic, Ioannidis, Hämmerle, Özcan, & Mühlemann, 2022).

3.2. Yüzey Bitirme İşlemlerinin Etkisi

Seramik yüzeyinde yapılan glaze veya polisaj işlemlerinin kalitesi, rengin stabilitesinin en önemli belirleticilerinden biridir. Glaze uygulanmış yüzeyler ışığı daha düzenli yansıtır ve dış etkenlere daha dayanıklı hâle gelir. Polisaj işlemi doğru uygulandığında glaze işlemine yakın bir yüzey kalitesi sağlayabilir. Ancak yüzeyin aşırı pürüzlü ya da mat bırakılması, hem plak birikimine hem de renk değişimine katkı sağlar (Maciel, Silva, de Jesus, Kano, & Xible, 2019).

Klinik uyumlamalar sırasında seramik yüzeye frez veya taşla temas edilmesi pürüzlülüğü artırdığından, işlem sonrasında yüzey mutlaka yeniden polisajlanmalıdır. Polisaj yapılmayan restorasyonlarda hem leke tutumu artar hem de ışığın düzensiz saçılması nedeniyle renk zamanla daha mat veya koyu görünebilir.

3.3. Simantasyon Sürecinin Etkisi

Seramiğin altında kullanılan rezin simanların rengi, özellikle ince restorasyonlarda son görünümü etkileyebilir. Başlangıçta doğru renk seçilmiş olsa bile zaman içinde simanın renginde meydana gelen küçük değişiklikler restorasyonun görünümüne yansıyabilir ve hasta memnuniyetini doğrudan olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle seramiğin kalınlığı, opaklık seviyesi ve simanın rengi birlikte değerlendirilmeli, deneme pastası ile prova yapıp daha sonra daimi simantasyon yapılmalıdır (Vafaei et al., 2018).

Ayrıca simantasyon sırasında seramiğin iç yüzeyine uygulanan yüzey hazırlık ajanları (hidroflorik asit, silan vb.) da renk stabilitesi açısından önem taşır. Bu

ajanların doğru süre ve yoğunlukta uygulanması, seramiğin iç yapısında aşırı matlaşmayı veya düzensiz yüzey oluşumunu engeller.

4. Renk Ölçümü ve Değerlendirme

Renk değişimi iki temel yaklaşımla değerlendirilir: klinisyenin görsel değerlendirmesi ve cihazla yapılan objektif ölçümler. Klinik pratikte çoğunluklu görsel yönetime başvurulsa da gözle yapılan değerlendirmede ışık koşulları, gözün yorulması, hekimin renk algısındaki farklılıklar nedeniyle bu yöntem her zaman güvenilir görülmemektedir ve laboratuvar testlerinde genellikle cihaz temelli ölçüm yöntemleri tercih edilmektedir.

4.1. Görsel Değerlendirme

Görsel değerlendirme, hastanın randevu sürecinde kullanılan en yaygın yöntemdir ancak her zaman güvenilir sonuç vermez. Bu nedenle işlem sonrası renk kontrolü yapılırken ışık kaynağının nötr olmasına dikkat edilmelidir. Renk seçimi sırasında doğal gün ışığına yakın bir ışık kullanılması, tercihen 5500–6500 K aralığında bir ışık kaynağı altında değerlendirme yapılması önerilmektedir. Ayrıca mümkünse D65 gün ışığı standardını sağlayan klinik ışıklar kullanılmalı ve seçim, göz yorgunluğu oluşmadan, nötr arka planla desteklenmiş bir ortamda yapılmalıdır. (Martinez, Vasconcellos, Özcan, & Volpato, 2014).

4.2. Cihaz Temelli Renk Ölçümü

Spektrofotometre ve kolorimetre gibi cihazlar, rengi sayısal değerlere dönüştürerek daha güvenilir bir ölçüm sağlamaktadır. Kolorimetreler, ışığın yüzeyden yansımaları temel olarak üç boyutlu renk uzayında ölçüm yaparken; spektrofotometreler farklı dalga boylarındaki ışık enerjisini kaydederek daha ayrıntılı bir analiz yapar. Bu cihazlarla elde edilen ΔE değeri, başlangıç rengi ile karşılaştırıldığında meydana gelen değişimin büyüklüğünü gösterir.

Genel olarak:

- $\Delta E < 1$: Gözle fark edilemez
- $\Delta E 1\text{--}3$: Fark edilir ama klinik olarak kabul edilebilir
- $\Delta E > 3$: Belirgin renk değişimi

Bu sınırlar, literatürde yıllardır kullanılan pratik değerlendirme kriterleri olarak kabul görmektedir (Paravina et al., 2015).

Spektrofotometrik sistemlerin avantajlarından biri de operatöre bağlı hataları en aza indirmesidir. Bu cihazlar ışık kaynağı, ölçüm açısı ve sensör hassasiyeti gibi değişkenleri standartlaştırarak her ortamda tekrarlanabilir sonuçlar elde edilmesini sağlar. Ayrıca dijital renk kodları oluşturarak restorasyon

planlamasında teknisyen ile hekim arasındaki iletişimi kolaylaştırır. Bu nedenle özellikle estetik bölgede gerçekleştirilen restorasyonlarda cihaz temelli ölçümler, görsel değerlendirmeye kıyasla daha güvenilir kabul edilmektedir (Paul, Peter, Pietrobon, & Hämmerle, 2002).

4.3. ΔE Hesaplamasının Klinik Önemi

ΔE değerinin klinik açıdan anlamı, yalnızca rakamsal büyüklükle sınırlı değildir. Seramiğin kalınlığı, yüzey yapısı, alt yapı rengi ve simanın özellikleri de bu değer nasıl algılanacağını etkiler. Örneğin ince bir veneer restorasyonda ΔE değerindeki küçük bir değişim bile hasta tarafından fark edilebilirken, daha kalın bir restorasyonda bu değişim fark edilmeyebilir.

Bunun yanı sıra renk farkının yönü de değerlendirmede önemli bir göstergedir. CIELAB sisteminde L^* değerindeki azalma restorasyonun daha koyu, artış ise daha açık görünmesine neden olurken; a^* eksenindeki değişim kırmızı–yeşil yönündeki kaymayı, b^* eksenindeki değişim ise sarı–mavi ton farklılıklarını gösterir. Bu nedenle yalnızca ΔE değerinin toplam büyüklüğüne değil, hangi parametrede yoğunlaştığına bakılması, renk uyumsuzluğunun kaynağını anlamada ve restorasyonun yeniden değerlendirilip değerlendirilmeyeceğine karar vermede klinisyene daha doğru bir yönlendirme sağlar (Johnston & Kao, 1989; Khashayar et al., 2014)

5. Klinik Açıdan Değerlendirme ve Sonuç

Dental seramiklerde renk ve renk stabilitesi, restorasyonun estetik başarısını belirleyen temel unsurlardandır. Seramiğin yapısı, yüzey özellikleri, alt yapı materyali ve simantasyon aşaması başlangıçtaki renk uyumunu belirlerken, uzun dönem stabilite ağız içi koşullar, günlük alışkanlıklar ve hasta bakımına bağlıdır.

Klinisyenler açısından dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır:

- Restorasyonun kalınlığı planlanırken alt yapı renginin etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.
- Yüzey işlemleri özenle yapılmalı, ağız içi uyumlamalarda yüzey pürüzlendirilirse mutlaka yeniden polisaj uygulanmalıdır.
- Hastalara renk değişimine neden olabilecek içecekler konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.
- Renk değerlendirmesinde mümkün oldukça cihaz temelli ölçümler tercih edilmelidir.

Dental seramik restorasyonlarda uzun dönemli estetik başarının sürdürülebilmesi, yalnızca doğru materyal seçimiyle sınırlı değildir. Klinik uygulama sırasında hekim-hasta iletişimi de estetik başarının önemli bir

parçasıdır. Hastanın estetik beklentilerinin doğru anlaşılması, prova sırasında renk uyumunun birlikte değerlendirilmesi ve simantasyon sonrasında düzenli kontrollerin yapılması tedavinin başarısını doğrudan etkiler.

Doğru materyal seçimi, uygun yüzey işlemleri, simantasyonun dikkatle planlanması ve hastaya sunulan bakım önerileri bir arada değerlendirildiğinde, restorasyonun yalnızca ilk yerleştirildiği dönemde değil, yıllar boyunca doğal görünümünü koruması mümkün olur. Bu nedenle seramik restorasyonların renk stabilitesini güvence altına almak, klinik karar verme sürecinin tüm bileşenlerinin bütüncül şekilde ele alınmasını gerektirir.

Kaynakça

- Abdelraouf, R. M., Moussa, T. A., Hamdy, T. M., Abuhaimed, R. A., Alotaibi, A. M., Jurado, C. A., . . . Habib, N. A. (2023). Effect of ceramic thickness and technician variability on the shade duplication of dental ceramo-metallic restorations. *Journal of Functional Biomaterials*, 15(1), 12.
- Awada, A., & Nathanson, D. (2015). Mechanical properties of resin-ceramic CAD/CAM restorative materials. *The Journal of prosthetic dentistry*, 114(4), 587-593.
- Czigola, A., Abram, E., Kovacs, Z. I., Marton, K., Hermann, P., & Borbely, J. (2019). Effects of substrate, ceramic thickness, translucency, and cement shade on the color of CAD/CAM lithium-disilicate crowns. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 31(5), 457-464.
- Ellakany, P., Aly, N. M., Alameer, S. T., Alshehri, T., & Fouda, S. M. (2024). Assessment of color stability and translucency of various CAD/CAM ceramics of different compositions and Thicknesses: An in vitro study. *The Saudi Dental Journal*, 36(7), 1019-1024.
- Firouz, F., Vafaee, F., Khamverdi, Z., Khazaei, S., Gholiabad, S. G., & Mohajeri, M. (2019). Effect of three commonly consumed beverages on surface roughness of polished and glazed zirconia-reinforced lithium silicate glass ceramics. *Frontiers in dentistry*, 16(4), 296.
- Gali, S., Patel, Z., Akanksha, Y., & Karuveetil, V. (2025). Effect of Coloring Pigments on the Properties of Dental Zirconia—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 37(6), 1419-1442.
- Heffernan, M. J., Aquilino, S. A., Diaz-Arnold, A. M., Haselton, D. R., Stanford, C. M., & Vargas, M. A. (2002). Relative translucency of six all-ceramic systems. Part II: core and veneer materials. *The Journal of prosthetic dentistry*, 88(1), 10-15.
- Johnston, W., & Kao, E. (1989). Assessment of appearance match by visual observation and clinical colorimetry. *Journal of dental research*, 68(5), 819-822.
- Kelly, J. R., & Benetti, P. (2011). Ceramic materials in dentistry: historical evolution and current practice. *Australian dental journal*, 56, 84-96.
- Khashayar, G., Bain, P. A., Salari, S., Dozic, A., Kleverlaan, C. J., & Feilzer, A. J. (2014). Perceptibility and acceptability thresholds for colour differences in dentistry. *Journal of dentistry*, 42(6), 637-644.
- Labban, N., Al Amri, M. D., Alnafa'iy, S. M., Alhijji, S. M., Alenizy, M. A., Iskandar, M., & Feitosa, S. (2021). Influence of toothbrush abrasion and surface treatments on roughness and gloss of polymer-infiltrated ceramics. *Polymers*, 13(21), 3694.

- Maciel, L. C., Silva, C. F. B., de Jesus, R. H., Kano, S. C., & Xible, A. A. (2019). Influence of polishing systems on roughness and color change of two dental ceramics. *The journal of advanced prosthodontics*, 11(4), 215-222.
- Martinez, C., Vasconcellos, D., Özcan, M., & Volpato, C. (2014). Clinical evaluation of the influence of illumination during visual shade matching. *J. Dent. App*, 1, 95-99.
- Paravina, R. D., Ghinea, R., Herrera, L. J., Bona, A. D., Igiel, C., Linninger, M., . . . Mar Perez, M. d. (2015). Color difference thresholds in dentistry. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 27, S1-S9.
- Paul, S., Peter, A., Pietrobon, N., & Hämmerle, C. (2002). Visual and spectrophotometric shade analysis of human teeth. *Journal of dental research*, 81(8), 578-582.
- Sehovic, E., Ioannidis, A., Hämmerle, C. H., Özcan, M., & Mühlemann, S. (2022). Effect of tooth brush abrasion on the color, gloss and surface roughness of internally and externally stained monolithic ceramic materials. *Journal of prosthodontic research*, 66(2), 303-311.
- Srichumpong, T., Angkulpipat, S., Prasertwong, S., Thongpun, N., Teanchai, C., Veronesi, P., . . . Chaysuwan, D. (2020). Effect of the crystallisation time and metal oxide pigments on translucency and the mechanical and physical properties of mica glass-ceramics. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 528, 119730.
- Vafaei, F., Heidari, B., Khoshhal, M., Hooshyarfard, A., Izadi, M., Shahbazi, A., & Moghimbeigi, A. (2018). Effect of resin cement color on the final color of lithium disilicate all-ceramic restorations. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*, 15(3), 143.
- Zhang, Y., & Kelly, J. R. (2017). Dental ceramics for restoration and metal-veneering. *Dental Clinics of North America*, 61(4), 797.
- Zhang, Y., & Lawn, B. R. (2018). Novel zirconia materials in dentistry. *Journal of dental research*, 97(2), 140-147.

BÖLÜM 40

Total Dişsiz Hastada İmplant Destekli Hibrit Protezler

Sibel Çelik Tofan¹ & Çağlar Bilmenoğlu²

¹ Uzm. Dt., Trakya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0004-4647-0355

² Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-2580-9899

Giriş

Tüm dişlerin kaybedildiği durumda geleneksel tedavi protokolü tam protezlerdir; ancak bu protezlerde doku irritasyonuna bağlı ağrı, stabilizasyon sorunları ve fonksiyon ile fonasyon gereksinimlerinin yeterince karşılanamaması nedeniyle hasta memnuniyeti düşük olmaktadır (Babbush, Kutsko, & Brokloff, 2011). Branemark'ın osseointegrasyon kavramını tanımlamasıyla birlikte dental implantlar diş eksikliklerinin rehabilitasyonunda kullanılmaya başlanmış ve protetik tedavide önemli bir yer edinmiştir (Branemark, 1977).

Diş kayıpları ile birlikte alveolar kemikte rezorpsiyon meydana gelmekte ve bu süreç çeşitli morfolojik değişimlere yol açmaktadır. Üst çene atrofi ile sınıf III iskeletsel ilişkinin birlikte bulunduğu olgularda; dudak desteğinin artırılmasının gerekli olduğu, gülme hattının yüksek olduğu ya da belirgin kemik rezorpsiyonunun mevcut olduğu hastalarda, klasik implant destekli sabit protezlerin uygulanması tedavi sonu için hedeflenen başarı durumunu yakalamak için yeterli olmayabilir (Wismeijer, Buser, & Belser, 2019).

Diş hekimliğinde protetik rehabilitasyon, fonksiyonel ve estetik gereksinimleri karşılamayı hedefleyen multidisipliner bir süreçtir. Gelişen biyomalzeme teknolojileri, dijital üretim yöntemleri ve implantolojideki ilerlemeler, sabit ve hareketli protezlerin avantajlarını birleştiren hibrit protezlerin geliştirilmesine imkân sağlamıştır. Protez Terimleri Sözlüğü'ne göre hibrit protezler, çeşitli malzemelerin bir arada kullanılmasıyla oluşturulan ve klasik protez tasarımından farklılık gösteren sabit, hareketli veya çene yüz protezleri olarak tanımlanmaktadır (Prosthodontics, 1999).

İmplantlardan destek alan ve gerektiğinde çıkarılabilen bu protezler, sabit ve hareketli sistemlerin özelliklerini bir arada sunmaları nedeniyle “sabit-hareketli protezler” olarak da adlandırılır (Prosthodontics, 1999; Real-Osuna, Almendros-Marqués, & Gay-Escoda, 2011). Hibrit protezler, sabit protezlerin stabilitesi ve estetik avantajlarını hareketli protezlerin doku desteğiyle birleştirerek özellikle total dişsizlik ve ileri rezorpsiyon vakalarında optimal bir çözüm sunmaktadır (Bidra, Taylor, & Agar, 2013). Bu protezler, genellikle titanyum veya krom-kobalt altyapı üzerine akrilik veya seramik üst yapıların birleştirilmesiyle elde edilir. Bu kombinasyon, mekanik dayanıklılığı artırırken, fonksiyonel konfor ve biyouyumluluk açısından da üstünlük sağlar (Joda, Zarone, & Ferrari, 2017). Ayrıca CAD/CAM sistemlerinin entegrasyonu sayesinde üretim süreci daha öngörülebilir hale gelmiş, hata payı azalmış ve klinik uyum artmıştır (Baba, Goodacre, Goodacre, Müller, & Wagner, 2021).

Hibrit protezlerin en önemli avantajlarından biri, kemik rezorpsiyonunun ilerlediği olgularda vertikal boyutun ve estetik profilin yeniden kazandırılmasına olanak sağlamasıdır. Özellikle alt çene tam dişsizlik durumlarında, dört veya altı implant desteğiyle sabitlenen hibrit protezler, hem ekonomik hem de cerrahi açıdan avantajlı bir alternatif sunar (Maló, Rangert, & Nobre, 2003). Bu

sistemler, minimal invaziv yaklaşımla yüksek hasta memnuniyeti ve uzun dönem başarı oranlarıyla dikkat çekmektedir.

Hibrit protezlerin planlanması, klasik protezlerden çok daha titiz bir protetik ve cerrahi koordinasyon gerektirir. İmplant yerleşim açısı, dikey mesafe, oklüzyon tasarımı, materyal seçimi ve peri-implant yumuşak doku ilişkisi; başarının belirleyici faktörleridir (Sadowsky, 1997). Yanlış planlanmış hibrit restorasyonlar, mekanik (vida gevşemesi, akrilik kırığı, altyapı deformasyonu) ve/veya biyolojik komplikasyonlar (peri-implant mukozitis, kemik kaybı) ile sonuçlanabilmektedir (Gonzalez-Gonzalez et al., 2020). Dolayısıyla doğru vaka seçimi, kapsamlı tanısal analiz ve uygun materyal kullanımı esastır.



Şekil 1: Total dişsiz hastada geleneksel hibrit protez (Qamheya, Yeniyoğlu, & Arısan, 2015)



Şekil 2: Hibrit protezin okluzal görünümü (Qamheya et al., 2015)

İmplant destekli protezlerde kullanılan altyapıların, sabit protezlere etkin bir şekilde destek sağlayabilmesi için yüksek rijitliğe sahip olması gerekmektedir. İmplantlar arasında rijit bir fiksasyonun sağlandığı durumlarda, stres dağılımının genellikle arkın en distal bölgelerinde yer alan abutmentlerde yoğunlaştığı bildirilmektedir (von Gonten, Medina Jr, Woolsey, & Hill, 1995). Altyapı tasarımındaki hatalar, bu bölgelerde stres birikiminin artmasına ve dolayısıyla

yapısal bütünlüğün bozulmasına neden olabilmektedir. Özellikle yanlış planlanmış altyapılarda stres birikimi artarak restorasyonun dayanıklılığını olumsuz etkilemektedir. Hibrit protezlerde en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri, metal yorgunluğu ve buna bağlı olarak gelişen kırıklardır (von Gonten et al., 1995). Ancak, altyapının tasarım aşamasında uygun planlama ve biyomekanik prensiplerin dikkate alınması, bu tür kırıkların oluşum riskini önemli ölçüde azaltmaktadır (von Gonten et al., 1995).

Kantilever uzunluğu, implant destekli hibrit protezlerin üretiminde dikkate alınması gereken önemli bir parametredir. Hibrit protezlerde kantilever uzunluğu, implantlara zarar gelmesini önleyecek ve protezin dengeli olmasını sağlayacak şekilde mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır (Sertgöz & Güvener, 1996). En önde bulunan implantın merkezi ile en geride bulunan implantın sonu arasındaki mesafe, “Antero-Posterior (A/P) mesafe” olarak adlandırılır. Bu aralığın uzunluğu yapılacak olan kantilever uzunluğunun belirlenmesinde kullanılır (Önol & Küçükeşmen, 2015). Kantilever uzunluğu, A/P mesafesinin 1,5 katından daha uzun olmayacak şekilde tasarlanmalıdır (Maló et al., 2003). Kantilever uzunluğunun, alt çenede **10–12 mm’yi**, alt çeneye kıyasla daha düşük kemik yoğunluğuna sahip olan üst çenede ise **6–8 mm’yi aşmaması** önerilmektedir (Maló et al., 2003).

Hibrit protezlerin başarısında önemli bir diğer unsur, metal altyapı ile implantlar arasında pasif uyumun sağlanmasıdır. Pasif uyum; protetik altyapının implant, abutment ve çevre kemik dokusu üzerinde herhangi bir mekanik gerilim veya kuvvet oluşturmadan yerleşmesi olarak tanımlanır. Bu uyumun yeterli düzeyde sağlanamadığı durumlarda, implant çevresinde marjinal kemik kaybı, vida gevşemesi, abutment deformasyonu veya implant fraktürü gibi çeşitli komplikasyonların ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (Misch & Abbas, 2008).

Hibrit protezlerin uzun dönem başarısı, yalnızca implant stabilitesi veya kullanılan materyalin dayanıklılığıyla değil; aynı zamanda arklar arası mesafenin doğru belirlenmesi ve çeneler arası iskeletsel ilişkinin doğru analiz edilmesi ile doğrudan ilişkilidir. Misch, kretler arası mesafesi artmış hastalarda kuron boyu uzunluklarının değerlendirilmesi amacıyla “Kuron Yüksekliği Mesafesi” terimini tanımlamıştır (Misch & Abbas, 2008). Kuron yüksekliği mesafesi; posterior bölgede alveoler kret tepesinden oklüzal düzleme, anterior bölgede ise insizal kenara kadar olan dikey uzaklığı ifade eder (Misch & Abbas, 2008). Uygun interoklüzal mesafe, protezde yeterli altyapı ve üstyapı kalınlığının sağlanmasına olanak tanır; böylece mekanik kırılmaların, vida gevşemelerinin ve oklüzal uyumsuzlukların önüne geçilir (Bidra et al., 2013). Geleneksel implant destekli sabit protezlerde ideal kuron yüksekliği mesafesi 8–12 mm olarak kabul edilirken, bu mesafenin 15 mm’yi aşması aşırı olarak değerlendirilir (Misch & Abbas, 2008). Kretler arası mesafenin artış gösterdiği durumlarda uygulanacak cerrahi yaklaşımlar, protetik rehabilitasyonun başarısı açısından önem taşır.

Artmış kuron yüksekliğinin azaltılabilmesi için cerrahi olarak kemik yüksekliği artırılabilir. Ancak, bu mesafenin cerrahi olarak azaltılamadığı olgularda implant destekli hibrit protezler uygun bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir (Misch & Abbas, 2008).

Son yıllarda hibrit protezlerde kullanılan materyallerin çeşitlenmesi, bu restorasyonların klinik performansını daha da iyileştirmiştir. Geleneksel metal-akrilik kombinasyonlarının yerini, zirkonya-titanyum hibrit sistemleri ve monolitik zirkonya altyapılar almaya başlamıştır.

Bu yeni materyaller, estetik üstünlük, plak tutulumunun azalması ve uzun dönem biyomekanik stabilite gibi avantajlar sunmaktadır (Curiel-Aguilera, Griffiths, Rossmann, & Gonzalez, 2023).

Endikasyonlar

İmplantüstü hibrit protezlerin tercih edilmesi gereken klinik durumlar şu şekilde özetlenebilir (Egilmez, Ergun, Cekic-Nagas, & Bozkaya, 2015);

- Orta ya da ileri düzeyde alveoler kemik rezorpsiyonlarında,
- Düzensiz alveolar kemik rezorpsiyonlarında,
- Alt ve üst çenede dudak desteğinin sağlanması amacıyla,
- Kretler arasındaki dikey mesafenin 15 mm ve üzeri olduğu olgularda,
- Yüksek gülme hattı bulunan hastalarda estetik görünümün korunması amacıyla,
- İmplant yerleşimlerinin ideal olmadığı, temizlenmesi güç artık siman varlığı ya da uygun olmayan kuron marjinleri söz konusu olduğunda,
- İmplantların yerleştirme açılarının optimal olmadığı durumlarda,
- İmplantların rijit bir altyapı üzerinde splintlenmesinin endike olduğu durumlarda hibrit protez uygulaması uygun bir seçenektir.

Kontrendikasyonlar

Buna karşın, bazı klinik koşullar hibrit protezlerin uygulanması için uygun değildir. Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir (Egilmez et al., 2015);

- Kretler arası dikey mesafenin 15 mm'den az olduğu vakalar,
- Sert ve yumuşak doku kayıplarının az olduğu vakalar,
- Geleneksel implant destekli sabit protezlerle tatmin edici estetik ve fonksiyonun sağlanabildiği durumlar,
- Kötü oral hijyene sahip hastalar,

- Bilimsel olarak önerilen implant sayısından daha az implantla destek sağlanmasının zorunlu olduğu durumlar,
- Kontrol altında olmayan sistemik hastalık varlığı,

bu tür protezlerin uygulamasını kontrendike hale getirmektedir.

Hibrit Protezlerde Oluşabilecek Komplikasyonlar

Hibrit protezler, estetik ve fonksiyonel açıdan avantaj sağlasa da çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Aşağıda hibrit protezlerde en sık bildirilen komplikasyonlar sıralanmıştır (Aglietta et al., 2009; Carlsson & Carlsson, 1994; Goodacre, Bernal, Rungcharassaeng, & Kan, 2003; Jemt, 1991; Purcell, McGlumphy, Holloway, & Beck, 2008):

- Altyapı ve üstyapıda kullanılan malzemenin kalitesizliği, homojen olmayan kuvvet dağılımı, planlamanın hatalı yapılması gibi sebeplerle protezde kırık meydana gelmesi,
- Aşırı okluzal yükleme, metal yorgunluğu, marjinal kemik kaybı ve implantın üstüne yapılan sabit protezle uyumsuzluğu nedeniyle implant kırıkları,
- Akrilik dişlerin kırılması veya aşınması,
- Tutuculuk kaybı ve tutucu mekanizmanın bozulması,
- Protezin kaide altında kalan kısmının hasta tarafından düzenli olarak temizlenmediği veya oral hijyen eksikliği bulunan hastalarda mukozitis veya peri-implantitis,
- Konuşma zorlukları,
- Dudak ve yanak yaralanmaları,
- Protez vidasının kaybı, aşınması veya kırılması gibi komplikasyonlar görülebilir.

Toronto Tasarım (Toronto Köprüsü)

Genel olarak sabit implant destekli protezler, tutuculuk şekline göre vida tutuculu ve siman tutuculu olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Vidalı restorasyonlar; ağız hijyeninin korunması, tamir işlemlerinin kolaylıkla yapılabilmesi ve abutment vidasının gevşemesi durumunda protezin kesilmesine gerek kalmadan yeniden tork uygulanabilmesi gibi önemli avantajlara sahiptir (Egilmez et al., 2015; Nematollahi, Alikhasi, & Beyabanaki, 2018). Ancak, bu restorasyonlarda implantların konumlandırılması ve açısız yönelimi, siman tutuculu restorasyonlara kıyasla daha dikkatli bir planlama süreci gerektirir. Yanlış açılardırılmış implantlar sonucunda vida deliklerinin insizal ya da bukkal yüzeylere denk gelmesi, hem estetik hem de oklüzal açıdan çeşitli

komplikasyonlara yol açabilmektedir (Mughal, Batra, Kumar, Bansal, & Jain, 2018; Nematollahi et al., 2018).

Hibrit protezlerde altyapı materyali farklı biçimlerde tasarlanabilmekle birlikte, günümüzde Toronto tasarım giderek daha fazla tercih edilmektedir. Toronto köprü konsepti; vida ve siman tutuculu restorasyonlarda karşılaşılan dezavantajları azaltırken, her iki sistemin de avantajlarından yararlanmak amacıyla geliştirilmiştir (Nematollahi et al., 2018). Bu hibrit protez tekniğinde, altyapı; üzerine bireysel kuronların simante edildiği, yumuşak dokuların estetik olarak taklit edilebilmesi için pembe veya dişeti renginde porselen ya da laboratuvar tipi kompozit materyalin kullanıldığı vidalı bir iskelet yapısından oluşmaktadır (Nematollahi et al., 2018).

Toronto Köprü tasarımının avantajlarına bakıldığında (Egilmez et al., 2015; Gönder, Polat, Demirdağ, & Babayev, 2021; Montero, de Paula, & Albaladejo, 2012);

- İmplant çıkış profilini düzenleme olanağı sunması,
- Açılı yerleştirilen implantlarda, vida deliklerinin protezin bukkal kısmında yer almasını önlemesi,
- Kuronun kırılması veya çatlaması durumunda, diğer yapısal bileşenlere müdahale etmeden ilgili kuronun kolaylıkla çıkarılıp tamir edilebilmesi,
- Dişeti porseleni kullanılarak doğal dişeti sulkusunun estetik açıdan taklit edilmesi,
- Artık simanın uzaklaştırılmasının kolay olması sayılabilir.



Şekil 2 : Toronto tasarım (Montero et al., 2012)



Şekil 3: Toronto tasarım yapılan alt yapı üzerine kuron simantasyonu (Kiraz & Çevik, 2022)

İmplant Destekli Hibrit Protezlerde Kullanılan Alt Yapı Materyalleri

Hibrit protezler geleneksel olarak, metal bir altyapı üzerine akrilik rezin ve yapay dişlerden oluşmaktadır (Lekholm, 1985). Krom-kobalt alaşımları, implant destekli alt yapılarda uzun yıllardır kullanılmakla birlikte; döküm, uyumlama ve parlatma gibi laboratuvar işlemleri açısından zahmetli ve zaman alıcı bir malzemedir (Wataha, 2000).

Günümüzde dental materyallerdeki ilerlemeler ve artan estetik beklentiler doğrultusunda, hibrit protezlerin altyapılarında metal alaşımlar, sentetik malzemeler ve polimer yapılar gibi çeşitli materyaller kullanılmaktadır. Bu malzemeler, protezin dayanıklılığı ve estetik uyumunu en üst düzeye çıkarmak amacıyla seçilmektedir. Ayrıca, bilgisayar destekli sistemlerin yaygınlaşmasıyla birlikte, frezeleme tekniğiyle üretilen titanyum, krom-kobalt ve zirkonyum altyapılar üzerine porselen üstyapı eklenerek hibrit protezler, etkin bir rehabilitasyon seçeneği olarak tercih edilmektedir (Gonzalez, 2014). CAD/CAM frezeleme yöntemi, krom-kobalt alaşımlarının yanı sıra titanyum, zirkonya ve **PEEK** gibi yeni nesil materyallerin hibrit protez altyapılarında kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Bu yöntem, kayıp mum tekniği ile gerçekleştirilen dökümlerde görülebilen metal büzülmesi ve deformasyon risklerini azaltmakta olup, özellikle **titanyum barların** hazırlanmasında önemli avantajlar sunmaktadır (Dilber, Aral, Yavuz, & Işık, 2016).

Hibrit protezlerde kullanılan altyapı materyalleri şunlardır:

- **Soy metal alaşımları; altın alaşımları, paladyum-gümüş alaşımları,**
- **Soy olmayan metal alaşımları; krom-kobalt alaşımları, titanyum alaşımları**
- **Zirkonya (Zr)**
- **Polietereterketon (PEEK)**
- **Modifiye PEEK (Bio HPP)**

a) Soy metal alaşımları: Altın alaşımları, ilk olarak tam metal kuron ve köprü üretiminde kullanılmaya başlanmıştır. Bu alaşımlar, altın ve platin grubu metalleri, ayrıca az miktarda kalay, demir ve indiyum içerir. Söz konusu malzemeler, çalışma sırasında sağladıkları kolaylıklar ve bitirme işlemlerindeki avantajları nedeniyle özellikle tercih edilmektedir (Fischer & Fleetwood, 2000).

Paladyum-Gümüş alaşımları mekanik özellikleri, tip 3 altın alaşımlara benzer olmakla birlikte maliyetleri daha düşüktür. Gümüş içeriğinin artması, alaşımın sertliğini ve kararma direncini azaltırken, dökülebilirliğini artırır. Bununla birlikte, porselen kaplandığında yeşil renk tonuna dönüşme eğiliminde oldukları için, hibrit protez iskeletlerinde genellikle tercih edilmemektedir (Drago & Howell, 2015).

b) Soy olmayan metal alaşımları: Krom-kobalt alaşımlarında dayanıklılık ve sertlik büyük ölçüde kobalt sayesinde sağlanırken, krom alaşımı sertleştirerek korozyona karşı direnç kazandırır. Bu alaşımlar, yüksek uzama değerleri ve gerilme dayanımları ile öne çıkar. Sert yapıları ve ekonomik oluşları nedeniyle uzun yıllardır parsiyel döküm protezlerde kullanılmaktadır (Bayraktar & Turfaner, 2012). Bununla birlikte, yüksek elastisite modülü, metal-seramik restorasyonlarda porselen kırılması ve vida gevşemesi gibi teknik komplikasyonlara yol açabilmektedir (Sailer et al., 2009).

Titanyum ve alaşımları, düşük özgül ağırlıkları, üstün korozyon direnci ve yüksek biyouyumluluk özellikleri nedeniyle diş hekimliğinde yaygın olarak tercih edilen materyaller arasında yer almaktadır (Drago & Howell, 2015). Titanyumun hafifliği, aşırı atrofik çenelerde kullanımını daha uygun hâle getirirken, altyapı uyumunu değerlendiren çalışmalarda CAD/CAM ile üretilen titanyum altyapıların döküm tekniğiyle üretilenlere göre daha yüksek uyum sağladığı bildirilmiştir (Örtorp, Jemt, Bäck, & Jälevik, 2003; Taş & Eğilmez, 2021)

c: Zirkonya: Zirkonyanın düşük bakteriyel tutunma eğilimi ve yüksek mekanik dayanıklılığı, onu protetik uygulamalar için uygun bir materyal hâline getirmektedir (Guess, Att, & Strub, 2012). İtiryum ile stabilize edilmiş zirkonya, yüksek korozyon direnci, düşük ısıl iletkenlik, yüksek bükülme dayanımı ve düşük bakteriyel kolonizasyon özellikleri sayesinde protetik malzeme olarak tercih edilmektedir (Katsoulis et al., 2014; Manicone, Iommetti, & Raffaelli, 2007). Zirkonyadan üretilen hibrit protez alt yapıları diğer alaşımlardan yapılmış alt yapılarla karşılaştırıldığında estetik açıdan daha üstündür (Cho & Raigrodski, 2014). Fakat, restoratif materyallerin uzun dönem performansına ilişkin olarak **yapısal bozulma, materyal yaşlanması ve porselen veneerin kırılma veya çatlama eğilimi** gibi çeşitli komplikasyonlar konusunda **literatürde önemli endişeler** bildirilmiştir (Raigrodski, Hillstead, Meng, & Chung, 2012; Raigrodski, Yu, et al., 2012).

d: Polyetereterketon (PEEK): Ortopedi alanında uzun yıllardır biyomateryal olarak kullanılan sentetik polimer malzeme polieteterketon (PEEK), son dönemlerde diş hekimliği uygulamalarında da giderek daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır (Pokorný et al., 2010). Düşük elastik modülü, yüksek kırılma dayanımı ve aşınma direnci ile metal alaşımlara güçlü bir alternatif sunmaktadır (Zok & Miserez, 2007). Ancak düşük translusentlik ve grimsi renginden dolayı estetik açıdan kullanımı sınırlıdır; bu nedenle PEEK alt yapılar, ideal estetiği sağlamak için uygun bir kaplama materyali ile desteklenmelidir (Schwitalla, Bötzel, Zimmermann, Sütel, & Müller, 2017). PEEK kuron ve köprüler, estetik dezavantajlarından dolayı tam konturda üretilemez. Bu sınırlamaların aşılması amacıyla, PEEK'in kompozit reçinelerle kaplanması önerilmektedir (Schwitalla et al., 2017).

e: Modifiye PEEK (BioHPP): BioHPP, PEEK esaslı, yüksek performanslı bir termoplastik polimer olup ileri üretim teknolojileriyle elde edilir. Düşük plak retansiyonu, yüksek cilalanabilirliği ve biyouyumluluğu ile öne çıkar (Georgiev, Vlahova, Kissov, Aleksandrov, & Kazakova, 2018). En önemli avantajı, elastisite modülünün kemiğe yakın değerlere sahip olmasıdır. Bu özellik, çiğneme sırasında oluşan kuvvetlerin bir kısmını absorbe ederek destek dokulara iletilen stresi azaltır ve kuvvet kırıcı bir etki oluşturur (Zoidis, 2018). BioHPP altyapılı restorasyonlar, seramik, titanyum veya zirkonya sistemlerine kıyasla vertikal ve lateral yöndeki maksimum çiğneme kuvvetlerini önemli ölçüde düşürür. Bu durum, restorasyonların dayanıklılığını artırarak uzun dönem klinik başarıya katkı sağlamaktadır (Bechir et al., 2016).

SONUÇ

İmplant destekli hibrit protezler, ileri düzeyde kemik kaybı olan, kret rezorbsiyonunun düzensiz seyrettiği veya dudak ve yanak desteği gerektiren vakalarda uygulanabilen restorasyonlardır. Bu protezlerin yapımında en önemli nokta arklar arası mesafenin belirlenmesidir; ancak dudak desteği, yüksek gülme hattı, fonasyon sırasında alt dudak çizgisinin konumu ve kantilever uzunluğu gibi diğer faktörler de titizlikle değerlendirilmelidir. Bunun yanı sıra implant destekli hibrit protezlerde tedavi sonrası **biyomekanik ve biyolojik komplikasyonların** görülme sıklığı nispeten yüksektir. Vida gevşemesi, akrilik kırıkları, kantilever bölgede stres birikimi, peri-implant mukozitis ve kemik rezorpsiyonu gibi sorunlar görülebilmektedir. Bu nedenle, klinisyenlerin bu tür restorasyonlara yaklaşımda **dikkatli vaka seçimi, detaylı planlama ve periyodik bakım protokollerinin** uygulanmasına özen göstermesi gerekmektedir. Uygun endikasyonlarda ve doğru klinik protokollerle uygulandığında ise hibrit protezler hem fonksiyonel hem de estetik açıdan tatmin edici, uzun ömürlü bir rehabilitasyon seçeneği olarak değerlendirilmektedir.

Kaynakça

- Aglietta, M., Siciliano, V. I., Zwahlen, M., Brägger, U., Pjetursson, B. E., Lang, N. P., & Salvi, G. E. (2009). A systematic review of the survival and complication rates of implant supported fixed dental prostheses with cantilever extensions after an observation period of at least 5 years. *Clinical oral implants research*, 20(5), 441–451.
- Baba, N. Z., Goodacre, B. J., Goodacre, C. J., Müller, F., & Wagner, S. (2021). CAD/CAM complete denture systems and physical properties: a review of the literature. *Journal of prosthodontics*, 30(S2), 113–124.
- Babbush, C. A., Kutsko, G. T., & Brokloff, J. (2011). The all-on-four immediate function treatment concept with NobelActive implants: a retrospective study. *Journal of Oral Implantology*, 37(4), 431–445.
- Bayraktar, G., & Turfaner, M. (2012). KROM-KOBALT ALAŞIMLARININ DÖKÜLEBİLİRLİĞİNE ERİTME VE DÖKÜM YÖNTEMLERİNİN ETKİSİ-EFFECT OF THE MELTING AND CASTING METHODS ON CASTABILITY OF CHROME-COBALT ALLOYS. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 31(2), 123–129.
- Bechir, E. S., Bechir, A., Gioga, C., Manu, R., Burcea, A., & Dascalu, I. T. (2016). The advantages of BioHPP polymer as superstructure material in oral implantology. *Mater Plast*, 53(3), 394–398.
- Bidra, A. S., Taylor, T. D., & Agar, J. R. (2013). Computer-aided technology for fabricating complete dentures: systematic review of historical background, current status, and future perspectives. *The Journal of prosthetic dentistry*, 109(6), 361–366.
- Branemark, P.-I. (1977). Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 16, 1–132.
- Carlsson, B., & Carlsson, G. E. (1994). Prosthodontic complications in osseointegrated dental implant treatment. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 9(1).
- Cho, Y., & Raigrodski, A. J. (2014). The rehabilitation of an edentulous mandible with a CAD/CAM zirconia framework and heat-pressed lithium disilicate ceramic crowns: a clinical report. *The Journal of prosthetic dentistry*, 111(6), 443–447.
- Curiel-Aguilera, F. P., Griffiths, G. R., Rossmann, J. A., & Gonzalez, J. A. (2023). Titanium versus zirconia complete arch implant-supported fixed prostheses: A comparison of plaque accumulation. *The Journal of prosthetic dentistry*, 130(3), 369–375.

- Dilber, E., Aral, C. A., Yavuz, M. S., & Işık, E. N. (2016). CAD/CAM İLE ÜRETİLEN TİTANYUM ALTYAPILI HİBRİT PROTEZ UYGULAMASI: OLGU SUNUMU. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 36–41.
- Drago, C., & Howell, K. (2015). Concepts for designing and fabricating metal implant frameworks for hybrid implant prostheses. *Journal of Prosthodontics on Dental Implants*, 152–165.
- Egilmez, F., Ergun, G., Cekic-Nagas, I., & Bozkaya, S. (2015). Implant-supported hybrid prosthesis: Conventional treatment method for borderline cases. *European journal of dentistry*, 9(03), 442–448.
- Fischer, J., & Fleetwood, P. (2000). Improving the processing of high-gold metal-ceramic frameworks by a pre-firing heat treatment. *Dental Materials*, 16(2), 109–113.
- Georgiev, J., Vlahova, A., Kisoov, H., Aleksandrov, S., & Kazakova, R. (2018). Possible application of BioHPP in prosthetic dentistry: a literature review. *Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers*, 24(1), 1896–1898.
- Gonzalez-Gonzalez, I., deLlanos-Lanchares, H., Brizuela-Velasco, A., Alvarez-Riesgo, J.-A., Llorente-Pendas, S., Herrero-Climent, M., & Alvarez-Arenal, A. (2020). Complications of fixed full-arch implant-supported metal-ceramic prostheses. *International journal of environmental research and public health*, 17(12), 4250.
- Gonzalez, J. (2014). The evolution of dental materials for hybrid prosthesis. *The open dentistry journal*, 8, 85.
- Goodacre, C. J., Bernal, G., Rungharassaeng, K., & Kan, J. Y. (2003). Clinical complications with implants and implant prostheses. *The Journal of prosthetic dentistry*, 90(2), 121–132.
- Gönder, A., Polat, S., Demirdağ, E. D., & Babayev, N. (2021). İmplant Üstü Restorasyonlarda Artık Simanın Tespitinde Kullanılan Klinik Uygulamalar. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 10(3), 222–228.
- Guess, P. C., Att, W., & Strub, J. R. (2012). Zirconia in fixed implant prosthodontics. *Clinical implant dentistry and related research*, 14(5), 633–645.
- Jemt, T. (1991). Failures and complications in 391 consecutively inserted fixed prostheses supported by Brånemark implants in edentulous jaws: a study of treatment from the time of prosthesis placement to the first annual checkup. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 6(3).
- Joda, T., Zarone, F., & Ferrari, M. (2017). The complete digital workflow in fixed prosthodontics: a systematic review. *BMC oral health*, 17(1), 124.
- Katsoulis, J., Mericske-Stern, R., Rotkina, L., Zbären, C., Enkling, N., & Blatz, M. B. (2014). Precision of fit of implant-supported screw-retained 10-unit

- computer-aided-designed and computer-aided-manufactured frameworks made from zirconium dioxide and titanium: an in vitro study. *Clinical oral implants research*, 25(2), 165–174.
- Kiraz, M. S., & Çevik, P. (2022). Tam Dişsiz Maksillanın Toronto Altyapı Tasarımına Sahip Hibrit Protez ile Rehabilitasyonuna Dijital ve Konvansiyonel Yaklaşım: Olgu Sunumu. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 11(2), 166–171.
- Lekholm, U. (1985). Patient selection and preparation. *Tissue-integrated prosthesis, osseointegration in clinical dentistry*.
- Maló, P., Rangert, B., & Nobre, M. (2003). “All-on-Four” immediate-function concept with Brånemark System® implants for completely edentulous mandibles: a retrospective clinical study. *Clinical implant dentistry and related research*, 5, 2–9.
- Manicone, P. F., Iommetti, P. R., & Raffaelli, L. (2007). An overview of zirconia ceramics: basic properties and clinical applications. *Journal of dentistry*, 35(11), 819–826.
- Misch, C. E., & Abbas, H. (2008). Contemporary implant dentistry. 3rd. *St. Louis: Mosby, 1061*.
- Montero, J., de Paula, C. M., & Albaladejo, A. (2012). The “Toronto prosthesis”, an appealing method for restoring patients candidates for hybrid overdentures: A case report. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 4(5), e309.
- Mughal, A. J., Batra, R., Kumar, M., Bansal, A., & Jain, H. (2018). Prosthodontic rehabilitation of edentulous patient with implant supported hybrid prosthesis: A Case Report. *Dent J Adv Stud*, 6, 122–125.
- Nematollahi, F., Alikhasi, M., & Beyabanaki, E. (2018). Restoring a post-traumatic partial edentulous mandible with the Toronto prosthesis: a clinical report. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 12(2), 135.
- Önol, A., & Küçükeşmen, H. C. (2015). İmplant planlamasını etkileyen faktörler. *European Annals of Dental Sciences*, 42(1), 51–60.
- Örtorp, A., Jemt, T., Bäck, T., & Jälevik, T. (2003). Comparisons of precision of fit between cast and CNC-milled titanium implant frameworks for the edentulous mandible. *International Journal of Prosthodontics*, 16(2).
- Pokorný, D., Fulin, P., Slouf, M., Jahoda, D., Landor, I., & Sosna, A. (2010). Polyetheretherketone (PEEK). Part II: Application in clinical practice. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca*, 77(6), 470–478.
- Prosthodontics, A. o. (1999). *The glossary of prosthodontic terms*: Mosby.
- Purcell, B. A., McGlumphy, E. A., Holloway, J. A., & Beck, F. M. (2008). Prosthetic Complications in Mandibular Metal-Resin Implant-Fixed Complete Dental Prostheses: A 5-to 9-Year Analysis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 23(5).
- Qamheya, A. H. A., Yenyol, S., & Arisan, V. (2015). Full mouth oral rehabilitation by maxillary implant supported hybrid denture employing a fiber reinforced

- material instead of conventional PMMA. *Case reports in dentistry*, 2015(1), 841745.
- Raigrodski, A. J., Hillstead, M. B., Meng, G. K., & Chung, K.-H. (2012). Survival and complications of zirconia-based fixed dental prostheses: a systematic review. *The Journal of prosthetic dentistry*, 107(3), 170–177.
- Raigrodski, A. J., Yu, A., Chiche, G. J., Hochstedler, J., Mancl, L. A., & Mohamed, S. E. (2012). Clinical efficacy of veneered zirconium dioxide-based posterior partial fixed dental prostheses: five-year results. *The Journal of prosthetic dentistry*, 108(4), 214–222.
- Real-Osuna, J., Almendros-Marqués, N., & Gay-Escoda, C. (2011). Prevalence of complications after the oral rehabilitation with implant-supported hybrid prostheses. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 17(1), e116.
- Sadowsky, S. J. (1997). The implant-supported prosthesis for the edentulous arch: design considerations. *The Journal of prosthetic dentistry*, 78(1), 28–33.
- Sailer, I., Philipp, A., Zembic, A., Pjetursson, B. E., Hämmerle, C. H., & Zwahlen, M. (2009). A systematic review of the performance of ceramic and metal implant abutments supporting fixed implant reconstructions. *Clinical oral implants research*, 20, 4–31.
- Schwitalla, A. D., Bötel, F., Zimmermann, T., Sütel, M., & Müller, W.-D. (2017). The impact of argon/oxygen low-pressure plasma on shear bond strength between a veneering composite and different PEEK materials. *Dental Materials*, 33(9), 990–994.
- Sertgöz, A., & Güvener, S. (1996). Finite element analysis of the effect of cantilever and implant length on stress distribution in an implant-supported fixed prosthesis. *The Journal of prosthetic dentistry*, 76(2), 165–169.
- Taş, N., & Eğilmez, F. (2021). İMPLANT DESTEKLİ HİBRİT PROTEZLERİN YAPIMINDA KULLANILAN MATERYALLER VE ÜRETİM YÖNTEMLERİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 31(2), 305–315.
- von Gonten, A. S., Medina Jr, T., Woolsey, G. D., & Hill, D. R. (1995). Modifications in the design and fabrication of mandibular osseointegrated fixed prostheses frameworks. *Journal of prosthodontics*, 4(2), 82–89.
- Wataha, J. C. (2000). Biocompatibility of dental casting alloys: a review. *The Journal of prosthetic dentistry*, 83(2), 223–234.
- Wismeijer, D., Buser, D., & Belser, U. C. (2019). *Loading protocols in implant dentistry: edentulous patients* (Vol. 4): Quintessenz Verlag.
- Zoidis, P. (2018). The all-on-4 modified polyetheretherketone treatment approach: A clinical report. *The Journal of prosthetic dentistry*, 119(4), 516–521.
- Zok, F., & Miserez, A. (2007). Property maps for abrasion resistance of materials. *Acta materialia*, 55(18), 6365–6371.

BÖLÜM 41

Süt Dişı Kök Kanal Tedavisinde İrrigasyon Ajanları

Şevval Çakıcı¹ & Safa Kurnaz²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalı, Orcid: 0009-0001-3951-4397

² Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Ana Bilim Dalı, Orcid: 0000-0002-8079-7536

Süt dişlerinde uygulanan kök kanal tedavisinin başarısı, kök kanallarının etkin bir şekilde dezenfekte edilmesiyle doğrudan ilişkilidir. Süt dişlerine özgü fizyolojik kök rezorpsiyonu, anatomik varyasyonlar, aksesuar kanalların sıklığı ve daimi diş germinin yakın komşuluğu gibi faktörler yalnızca mekanik şekillendirme ile yeterli dezenfeksiyonun sağlanmasını güçleştirmektedir (Kargül ve ark., 2010). Bu nedenle mekanik şekillendirme, enfekte kök kanal duvarlarının önemli bir kısmını temas etmeden bırakarak mikroorganizmaların dentin tübülleri, yan kanallar ve rezorptif alanlarda varlığını sürdürmesine neden olabilmektedir (Gondim ve ark., 2012).

Nekrotik pulpa dokusu artıkları, dentin debrisleri ve biyofilmlerinin bu bölgelerde korunması, endodontik tedavinin uzun dönemli başarısını olumsuz etkileyen en önemli unsurlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bağlamda irrigasyon; organik dokunun uzaklaştırılması, mikrobiyal yükün azaltılması ve enstrümantasyonun tamamlayıcı bir bileşeni olarak, süt dişi kök kanal tedavisinin vazgeçilmez aşamalarından biri haline gelmiştir (Ito ve ark., 2011).

Klinik uygulamalarda sodyum hipoklorit (NaOCl), klorheksidin glukonat (CHX), etilendiamintetraasetik asit (EDTA), sitrik asit, doksisisiklin ve sitrik asit karışımı olan MTAD, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve propolis gibi pek çok irrigasyon ajanı kullanıma sunulmuştur (Doğan ve ark., 2023; Kaur ve ark., 2014). Ancak bu solüsyonların her birinin farklı avantaj ve dezavantaj profili bulunmaktadır. Literatürde, farklı irrigasyon ajanlarının etkinliğini değerlendirmek üzere önemli sayıda çalışma yapılmış olsa da, süt dişlerinin kök kanal tedavisinde ideal irrigasyon ajanının ne olması gerektiğine ilişkin kesin bir görüş birliği henüz oluşmamıştır. Bu nedenle, irrigasyon solüsyonlarının özelliklerini, etkinliklerini ve klinik uygulamadaki rollerini bilimsel veriler ışığında değerlendirmek; güncel ve güvenli bir irrigasyon protokolünün oluşturulması açısından büyük önem taşımaktadır (Kaur ve ark., 2014; Pozos-Guillen ve ark., 2016).

Bu noktada bu kitap bölümünde, hekimlerin güvenli ve etkili bir irrigasyon protokolü oluşturmasına rehberlik etmek amacıyla, süt dişi kök kanal tedavisinde kullanılan irrigasyon ajanları aşağıda sırasıyla incelenmektedir.

Sodyum Hipoklorit (NaOCl)

NaOCl, hem organik dokuyu çözme kapasitesi hem de geniş antibakteriyel etkinliğe sahip zayıf bir alkali bir madde olup endodontide en sık tercih edilen irrigasyon ajanıdır. Suda çözüldüğünde hipokloröz asit ve hipoklorit iyonları oluşturarak güçlü bir oksidatif denge meydana getirmekte; bu yapı mikroorganizmaların hücre duvarı ve enzim sistemleri üzerinde yıkıcı etki göstermektedir. Bu kimyasal mekanizma, pulpa artıklarının, dentinin organik bileşenlerinin ve biyofilmin uzaklaştırılmasını önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır (Kaur ve ark., 2014).

NaOCl, %0,5-5,25 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılmakla birlikte Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi (2025) tarafından süt dişi kök kanal tedavisinde %1-5 konsantrasyonlarında kullanılması önerilmektedir. Daha yüksek konsantrasyonların doku toksisitesini artırdığı, özellikle apeks konstrüksiyonu fizyolojik olarak bulunmayan süt dişlerinde irritasyon, şiddetli ağrı ve yumuşak doku hasarı riskini yükselttiği bildirilmektedir. Bu nedenle düşük konsantrasyonlar hem güvenlik hem de klinik etkinlik açısından daha uygun kabul edilmektedir (Mehdipour ve ark., 2007).

NaOCl'nin etkinliği; pH, konsantrasyonuna, sıcaklığına ve irrigasyon yöntemine bağlı olarak değişmektedir. Isıtıldığında ya da aktivasyon yöntemleri kullanıldığında organik doku çözme ve dezenfeksiyon kapasitesi belirgin şekilde yükselmektedir (Harrison ve Hand, 1981; Sirtes ve ark., 2005). Bununla birlikte NaOCl'nin smear tabakasını tamamen uzaklaştıramaması ve potansiyel irritatif etkileri nedeniyle diğer irrigasyon ajanlarıyla birlikte kullanılması önerilmektedir (McComb ve ark., 1976).

Klorheksidin (CHX) Glukonat

CHX glukonat, mikroorganizmaların hücre duvarına bağlanarak membran geçirgenliğini bozan ve geniş spektrumlu bir antimikrobiyal etki oluşturan bir bisguanid bileşiğidir. Bu etki düşük konsantrasyonlarda bakteri üremesini durdururken, yüksek konsantrasyonlarda sitoplazmik proteinlerin çökmesine bağlı bakterisidal etki oluşturmaktadır (Kaur ve ark., 2014).

CHX glukonat genellikle %0.2-2 aralığında kullanılmakta ve sıvı formu, jel formuna göre daha hızlı antimikrobiyal etki göstermektedir. Süt dişi kök kanal tedavisinde %2 konsantrasyonda kullanımı önerilmektedir (Doğan ve ark., 2023).

CHX glukonat hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere ve mayalara karşı etkili olup; sporlu bakteriler ve mikobakterilere karşı etki göstermemektedir (Russell, 1996). NaOCl ile karşılaştırıldığında doku çözme özelliğine sahip olmaması belirgin bir dezavantaj olmakla birlikte, özellikle *Enterococcus faecalis* gibi dirençli mikroorganizmalar üzerinde güçlü *in vitro* etkinliği ve substantif etkisi nedeniyle klinik olarak değerli bir tamamlayıcı irrigasyon ajanı olarak yerini korumaktadır. Bununla birlikte NaOCl ile doğrudan temas ettiğinde toksik parakloroanilin çökeltisi meydana getirdiğinden, bu iki ajanın ardışık temasından kaçınılması gerekmektedir (Kaur ve ark., 2014; Pozos-Guillen ve ark., 2016).

Etilendiamintetraasetik Asit (EDTA)

EDTA, dentin yüzeyindeki kalsiyum iyonlarıyla reaksiyona girerek çözünabilir şelatlar oluşturmakta; böylece smear tabakasının inorganik bileşenlerinin demineralizasyonuna olanak tanımaktadır (Kaur ve ark., 2014).

Klinik uygulamalarda en yaygın tercih edilen form %17'lik nötralize EDTA çözeltisidir, ancak farklı formülasyonlarda sıvı ve jel preparatları da bulunmaktadır. EDTA'nın en etkili kullanımı genellikle bir dakikalık uygulama süresiyle elde edilmektedir. Bu sürenin aşılması sonucu dentinde gereğinden fazla mineral kaybı meydana gelmektedir (Çalt ve Serper, 2000). Bununla birlikte, EDTA'nın süt dişlerinde dentin yapısında erozyona yol açabileceğine ilişkin bulgular mevcuttur. Bu durum, süt dişi dentininin daha fazla organik içerik barındırması ve aksesuar kanalların daha fazla olması ile açıklanmaktadır. Dolayısıyla EDTA'nın süt dişi kök kanal tedavisinde kullanımı sırasında süre ve konsantrasyon kontrolü büyük önem taşımaktadır (Sumikawa ve ark., 1999).

EDTA'nın organik dokuyu çözme özelliği bulunmadığından, irrigasyon protokolünde NaOCl ile ardışık şekilde uygulanması önerilmektedir. EDTA'yı takiben NaOCl kullanımı, yalnızca EDTA uygulamasına kıyasla debris uzaklaştırma etkinliğini belirgin şekilde artırmaktadır (Johnson ve Noblett, 2009).

Sitrik Asit

Sitrik asit, dentinin inorganik bileşenlerini çözerek smear tabakasını uzaklaştırabilen alternatif bir şelasyon ajanıdır. EDTA gibi organik dokulara karşı etkisizdir ancak inorganik bileşenleri çözmede oldukça etkilidir (Loel, 1975; Pitoni ve ark., 2011).

Klinik ve laboratuvar çalışmalarında %1-50 arasında değişen konsantrasyonları bildirilmekle birlikte, %10 konsantrasyonundaki sitrik asit hem etkinlik hem biyoyumluluk açısından en çok araştırılan formdur (Loel, 1975; Smith ve Wayman, 1986). Sitrik asidin dentin üzerindeki demineralizasyon kapasitesi konsantrasyona bağlı olarak artmaktadır.

Hariharan ve ark. (2010); el eğeleriyle yapılan mekanik preparasyon sonrası süt dişi kök kanallarında oluşan smear tabakasını uzaklaştırmada %5,25 NaOCl, %5,25 NaOCl + %10 EDTA, %6 sitrik asit, %2 CHX glukonat ve salin solüsyonlarının etkinliğini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirdikleri in vitro çalışmada, %6 sitrik asidin, incelenen diğer tüm irrigasyon solüsyonlarına kıyasla smear tabakasını uzaklaştırmada daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte, sitrik asidin antibakteriyel etkiye sahip olabileceği bildirilmiş olsa da, bu etkinlik diğer kök kanal dezenfektanlarıyla in vitro veya in vivo karşılaştırmalı çalışmalarla değerlendirilmemiştir (Haapasalo ve ark., 2005).

MTAD

MTAD, ilk kez Torabinejad ve ark. (2003) tarafından tanıtılmıştır. İçeriğinde %3 doksisisiklin, %4,25 sitrik asit ve %0,5 polisorbat bulunmaktadır. Doksisisiklin dentin yüzeyine bağlanarak bakteriyostatik etki oluştururken, sitrik asit smear tabakasını çözerek dentin tübüllerinin açılmasını sağlamaktadır. Bu solüsyon, EDTA'ya benzer şekilde smear tabakasını uzaklaştırma kapasitesine sahip olup

son irrigasyon aşamasında kullanılabilmekte; ayrıca bileşimindeki ajanlar nedeniyle bakteriyostatik özellik göstermektedir (Torabinejad ve ark., 2003).

Çalışmalar, özellikle NaOCl ile ön irrigasyonun ardından MTAD'nin uygulanmasının smear tabakasını etkili şekilde uzaklaştırdığını ve dentin dokusunda belirgin bir erozyona yol açmadığını göstermiştir (Torabinejad ve ark., 2003). Güncel öneriler mekanik preparasyon sırasında yaklaşık 20 dakika %1,3 NaOCl kullanılması, ardından 5 dakikalık MTAD ile son irrigasyonu yapılması ve kök kanalı başına yaklaşık 5 ml kullanılması yönündedir (Torabinejad ve ark., 2003).

Mevcut veriler umut verici olsa da, literatürde irrigasyon protokolünde MTAD'nin rutin kullanımını netleştirmek için daha fazla randomize klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (Farhin ve ark., 2015).

Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit, geçmişte kök kanal irrigasyonunda yaygın şekilde kullanılan bir oksidatif ajandır (Kaur ve ark., 2014). Çeşitli konsantrasyonlarda uygulanabilen bu ajan, hücre içinde hidroksil radikalleri oluşturarak protein ve DNA yapısına zarar verir; virüsler, bakteriler, mayalar ve sporlu mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal etki gösterebilir (McDonnell ve Russell, 1999). Sodyum hipoklorit ile kombine edildiğinde meydana gelen köpürme nedeniyle debris temizliğini kolaylaştırdığı düşünülmüştür (Kaur ve ark., 2014).

Hidrojen peroksitin yüksek konsantrasyonlarda dokular tarafından iyi tolere edilmemesi ve servikal rezorpsiyon ile ilişkili olabileceği yönündeki görüşler, bu ajanın kullanımını önemli ölçüde sınırlamaktadır (Kaur ve ark., 2014).

Propolis

Propolis; antimikrobiyal, antifungal ve anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle son yıllarda süt dişlerinde kök kanal tedavisinde dikkat çeken doğal bileşiklerden biridir (Dobrowolski ve ark., 1991). Yapılan laboratuvar ve klinik araştırmalar, propolisin süt dişlerindeki kök kanal enfeksiyonlarının mikrobiyal yükünü azaltmada etkili olabileceğini göstermektedir (Doğan ve ark., 2023).

Su bazlı propolis solüsyonları ile izotonik salin solüsyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, propolis uygulanan kanallarda bakteri sayısının daha belirgin azaldığı bildirilmiştir (Verma ve ark., 2014). Bununla birlikte propolisin *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* ve *Actinomyces naeslundii* gibi ağız florasının önemli türleri üzerinde inhibitör etki oluşturduğu da çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (Koo ve ark., 1999). Benzer şekilde, farklı irrigasyon solüsyonlarının karşılaştırıldığı klinik bir araştırmada, propolisin dimetil sülfoksit formunun aerobik ve anaerobik bakterilerin azaltılmasında dikkate

değer bir etki sağladığı, özellikle anaeroblara karşı CHX glukonattan sonra en etkili ajan olduğu belirtilmiştir (Jolly ve ark., 2013).

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, propolisin kök kanal dezenfeksiyonuna katkı sağlayan biyolojik bir ajan olarak potansiyel taşımakta olup, rutin kullanımını desteklemek için daha fazla kontrollü klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Süt dişlerinde kök kanal tedavisinin başarısı anatomik çeşitlilik, fizyolojik kök rezorpsiyonu ve mikroorganizma varlığının karmaşık yapısı nedeniyle büyük ölçüde etkili irrigasyona bağlıdır. Mekanik enstrümantasyon tek başına dentin tübülleri, aksesuar kanallar ve rezorptif alanlarda bulunan mikroorganizmaları ortadan kaldırmada yetersiz kalmakta; bu nedenle kimyasal irrigasyon, tedavinin vazgeçilmez bir bileşeni haline gelmektedir.

Bu bölümde değerlendirilen irrigasyon ajanlarının her biri, farklı güçlü yönleri ve belirli sınırlılıklara sahiptir. NaOCl organik doku çözme ve güçlü antimikrobiyal etki avantajı sunarken; CHX glukonat uzun süreli antimikrobiyal etkinliğiyle tamamlayıcı bir alternatif oluşturmaktadır. EDTA ve sitrik asit dentinin inorganik bileşenlerini çözerek smear tabakasının uzaklaştırılmasını sağlamakta, MTAD ve benzeri kombinasyon solüsyonları ise hem şelasyon hem antibakteriyel etkiyi bir arada sunmayı amaçlamaktadır. Propolis gibi doğal bileşikler, biyolojik uyumlulukları ve antimikrobiyal etkileri nedeniyle umut verici olmakla birlikte, rutin kullanımlarını destekleyecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Mevcut veriler, tek başına tüm gereksinimleri karşılayan ideal bir irrigasyon ajanının henüz bulunmadığını göstermektedir. Bu nedenle irrigasyon protokollerinin oluşturulmasında farklı ajanların tamamlayıcı özelliklerinden yararlanılması önemlidir. Gelecekte irrigasyon ajanlarına yönelik yapılacak araştırmaların; doku çözme kapasitesine, tabakasını uzaklaştırma özelliğine ve güçlü antibakteriyel etkinliğe sahip tek bir irrigasyon ajanının geliştirilmesine odaklanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- American Academy of Pediatric Dentistry. (2025). Pulp therapy for primary and immature permanent teeth. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*, 487-496.
- Çalt, S., & Serper, A. (2000). Smear layer removal by EGTA. *Journal of Endodontics*, 26(8), 459-461.
- Dobrowolski, J. W., Vohora, S., Sharma, K., Shah, S. A., Naqvi, S., & Dandiya, P. (1991). Antibacterial, antifungal, antiamoebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *Journal of Ethnopharmacology*, 35(1), 77-82.
- Doğan, E., Seyedokuyi, V., & Ak, A. T. (2023). Süt dişi kanal tedavisi ve kanal dolgu patları. *Türkiye Klinikleri Pediatric Dentistry-Special Topics*, 9(2), 12-20.
- Farhin, K., Viral, P., Thejokrishna, P., & Sajjad, M. (2015). Reduction in bacterial loading using MTAD as an irrigant in pulpectomized primary teeth. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 39(2), 100-104.
- Gondim, J. O., Avaca-Crusca, J. S., Valentini, S. R., Zanelli, C. F., Spolidorio, D. M., & Giro, E. M. (2012). Effect of a calcium hydroxide/chlorhexidine paste as intracanal dressing in human primary teeth with necrotic pulp against *Porphyromonas gingivalis* and *Enterococcus faecalis*. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 22(2), 116-124.
- Haapasalo, M., Endal, U., Zandi, H., & Coil, J. M. (2005). Eradication of endodontic infection by instrumentation and irrigation solutions. *Endodontic Topics*, 10(1), 77-102.
- Hariharan, V., Nandlal, B., & Srilatha, K. (2010). Efficacy of various root canal irrigants on removal of smear layer in the primary root canals after hand instrumentation: a scanning electron microscopy study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 28(4), 271-277.
- Harrison, J. W., & Hand, R. E. (1981). The effect of dilution and organic matter on the antibacterial property of 5.25% sodium hypochlorite. *Journal of Endodontics*, 7(3), 128-132.
- Ito, I. Y., Junior, F. M., Paula-Silva, F. W. G., Da Silva, L. A. B., Leonardo, M. R., & Nelson-Filho, P. (2011). Microbial culture and checkerboard DNA-DNA hybridization assessment of bacteria in root canals of primary teeth pre-and post-endodontic therapy with a calcium hydroxide/chlorhexidine paste. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 21(5), 353-360.
- Johnson, W. T., & Noblett, W. C. (2009). Cleaning and shaping. *Endodontics: Principles and practice*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Health Sciences, 258-287.
- Jolly, M., Singh, N., Rathore, M., Tandon, S., & Banerjee, M. (2013). Propolis and commonly used intracanal irrigants.: Comparative evaluation of antimicrobial potential. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 37(3), 243-249.
- Kargül, B., Tanboga, I., & Altinok, B. (2010). Conventional endodontic treatment of primary molars using metronidazole as an intra-canal medicament: a pilot study. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 11(4), 196-200.

- Kaur, R., Singh, R., Sethi, K., Garg, S., Miglani, S., & Vats, S. (2014). Irrigating solutions in pediatric dentistry: Literature review and update. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 2(2), 104-115.
- Koo, H., Rosalen, P., Cury, J., Park, Y., Ikegaki, M., & Sattler, A. (1999). Effect of *Apis mellifera* propolis from two Brazilian regions on caries development in desalivated rats. *Caries Research*, 33(5), 393-400.
- Loel, D. A. (1975). Use of acid cleanser in endodontic therapy. *The Journal of the American Dental Association*, 90(1), 148-151.
- McComb, D., Smith, D., & Beagrie, G. (1976). The results of in vivo endodontic chemomechanical instrumentation—a scanning electron microscopic study. *International Endodontic Journal*, 9(1), 11-18.
- McDonnell, G., & Russell, A. D. (1999). Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(1), 147-179.
- Mehdipour, O., Kleier, D., Averbach, D., Kleier, D. J., & Averbach, R. E. (2007). Anatomy of sodium hypochlorite accidents. *Choice*, 5(8), 9.
- Pitoni, C., Figueiredo, M., Araújo, F., & Souza, M. (2011). Ethylenediaminetetraacetic acid and citric acid solutions for smear layer removal in primary tooth root canals. *Journal of Dentistry for Children*, 78(3), 131-137.
- Pozos-Guillen, A., Garcia-Flores, A., Esparza-Villalpando, V., & Garrocho-Rangel, A. (2016). Intracanal irrigants for pulpectomy in primary teeth: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 26(6), 412-425.
- Russell, A. (1996). Activity of biocides against mycobacteria. *Journal of Applied Microbiology*, 81(Supplement 25), 87S-101S.
- Sirtes, G., Waltimo, T., Schaetzle, M., & Zehnder, M. (2005). The effects of temperature on sodium hypochlorite short-term stability, pulp dissolution capacity, and antimicrobial efficacy. *Journal of Endodontics*, 31(9), 669-671.
- Smith, J. J., & Wayman, B. E. (1986). An evaluation of the antimicrobial effectiveness of citric acid as a root canal irrigant. *Journal of Endodontics*, 12(2), 54-58.
- Sumikawa, D. A., Marshall, G., Gee, L., & Marshall, S. (1999). Microstructure of primary tooth dentin. *Pediatric Dentistry*, 21(7), 439-444.
- Torabinejad, M., Cho, Y., Khademi, A. A., Bakland, L. K., & Shabahang, S. (2003). The effect of various concentrations of sodium hypochlorite on the ability of MTAD to remove the smear layer. *Journal of Endodontics*, 29(4), 233-239.
- Torabinejad, M., Khademi, A. A., Babagoli, J., Cho, Y., Johnson, W. B., Bozhilov, K., . . . Shabahang, S. (2003). A new solution for the removal of the smear layer. *Journal of Endodontics*, 29(3), 170-175.
- Verma, M. K., Pandey, R. K., Khanna, R., & Agarwal, J. (2014). The antimicrobial effectiveness of 25% propolis extract in root canal irrigation of primary teeth. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 32(2), 120-124.

BÖLÜM 42

Doğal Ürünlerde Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesinde Güncel Yaklaşımlar

Katip Korkmaz¹

¹ Arş. Gör. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ORCID: 0000-0002-3326-9255

1. Giriş: Neden ‘Matris-Temelli’ Bir Yaklaşım Gereklidir?

Son yıllarda gerçekleştirilen antioksidan aktivite araştırmalarında gözlenen en belirgin değişim antioksidan potansiyelin tek bir analitik yöntem veya tek bir sayısal değer (örneğin sadece IC50 değeri) üzerinden tanımlanmasının metodolojik açıdan yetersiz olduğunun kabul edilmesidir. Güncel literatür, analitin kimyasal yapısından ziyade, içinde bulunduğu ortamın yani "matrisin" biyoaktivite üzerindeki belirleyici rolünü merkeze almaktadır (Apak vd., 2016; Munteanu & Apetrei, 2021). Geleneksel olarak yaygın kullanılan DPPH, ABTS, FRAP ve ORAC gibi spektrofotometrik testler, antioksidan bileşiklerin yalnızca belirli redoks mekanizmalarına (Elektron Transferi - ET veya Hidrojen Atomu Transferi - HAT) dayalı *in vitro* davranışlarını ölçmektedir. Ancak bu testler, karmaşık gıda ve doğal ürün matrislerinde gerçekleşen çok yönlü moleküler etkileşimleri ve gerçek biyolojik potansiyeli yansıtmakta sınırlı kalmaktadır (Gülçin, 2020; Flieger vd., 2021). Doğal ürünler; endüstriyel uygulama alanlarına ve işleme teknolojilerine bağlı olarak sulu/organik çözücü ekstraktları, mikro/nano-enkapsüle toz formlar, esansiyel yağlar veya emülsiyon sistemleri gibi çok farklı fizikokimyasal fazlarda sunulabilmektedir. Söz konusu matris heterojenliği; antioksidan bileşiklerin çözünürlük parametrelerini, fazlar arası dağılım katsayılarını, reaksiyon kinetiğini ve nihayetinde biyoyararlanım potansiyelini doğrudan düzenlemektedir (Domínguez vd., 2020). Dolayısıyla kimyasal bileşimi aynı olsa dahi, farklı matrislerde (örneğin serbest form yerine lipozomal bir sistemde) sunulan bir doğal ürünün antioksidan etkinliği istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir. Özellikle son dönemlerde literatürde, matris–antioksidan etkileşiminin göz ardı edilmesinin, analitik süreçlerde ciddi sapmalara yol açtığı vurgulanmaktadır. Matriste bulunan proteinler, indirgen şekerler veya pigmentler, kullanılan kolorimetrik reaktiflerle etkileşime girerek ‘yanlış pozitif’ sonuçlara veya aktivitenin olduğundan yüksek tahmin edilmesine neden olabilmektedir (Granato vd., 2018; Platzer vd., 2021). Örneğin, polifenolce zengin yüksek yüzey alanına sahip bir nano-toz formülasyonu, çözücü bazlı kimyasal testlerde çok yüksek radikal süpürme kapasitesi sergileyebilirken; hücresel modellerde veya *in vivo* sistemlerde membran geçirgenliği ve metabolik stabilite sorunları nedeniyle beklenen etkiyi gösteremeyebilir (Brodowska, 2022). Benzer şekilde, lipofilik karakterdeki antioksidanların (tokoferoller, karotenoidler vb.) hidrofilik reaktiflerle (örneğin sulu DPPH çözeltisi) test edilmesi, faz uyumsuzluğu nedeniyle potansiyelinin olduğundan düşük olmasına yol açmaktadır (Siddeeg vd., 2021). Bu bağlamda, güncel metodolojik konsensüs, antioksidan aktivitenin statik bir kimyasal ölçümden ziyade; matris, mekanizma ve biyolojik hedef bağlamında yorumlanması gereken çok boyutlu bir özellik

olduğu yönündedir. Modern çalışmalar, aktivite tayinlerinin mutlaka ‘matris-temelli’ bir stratejiyle, farklı mekanizmaları (ET ve HAT) kapsayan bir test bataryası ve matrise özgü referans standartlar kullanılarak gerçekleştirilmesini zorunlu kılmaktadır (Apak vd., 2016; Munteanu & Apetrei, 2021). Sonuç olarak, doğal ürünlerin antioksidan kapasitesinin doğru ve translasyonel değeri yüksek biçimde ortaya konabilmesi için; ekstrakt, toz, yağ ve kozmetik hammadde gibi farklı formların kendi fizikokimyasal dinamikleri içinde değerlendirildiği bütüncül bir karakterizasyon yaklaşımı gereklidir.

2. Antioksidan Aktivite Değerlendirmesinde ‘Referans Antioksidanlar’ın (Standart) Evrimi

2.1. Trolox Merkezli Standartlaşma ve Analitik Sınırlılıklar

Yapılan çalışmalar incelendiğinde; suda çözünebilen bir E vitamini analogu olan Trolox (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit), antioksidan kapasite ölçümlerinde ‘altın standart’ konumunu korumaya devam etmektedir. Özellikle ABTS (TEAC), ORAC, CUPRAC ve kısmen FRAP yöntemlerinde elde edilen veriler, uluslararası karşılaştırılabilirliği sağlamak adına büyük ölçüde Trolox Eşdeğeri (TE) ($\mu\text{mol TE/g}$) cinsinden raporlanmaktadır (Apak vd., 2016; Schaich vd., 2015). Trolox’un evrensel bir kalibratör olarak tercih edilmesinin temel dayanağı; hem sulu hem de organik çözücülerdeki yüksek çözünürlüğü, stok çözeltilerdeki kimyasal stabilitesi ve sterik engellemesi düşük yapısı sayesinde radikallerle hızlı reaksiyona girerek tekrarlanabilir sonuçlar sunmasıdır (Gülçin, 2020). Bununla birlikte, son yıllardaki metodolojik eleştiriler, Trolox’un ‘evrensel bir temsil gücüne’ sahip olduğu varsayımının geçerliliğini yitirdiğini göstermektedir. Trolox’un; hidrokisisinnamik asit türevleri, flavonoid glikozitleri ve yüksek molekül ağırlıklı polimerik tanenler gibi yapısal çeşitlilik gösteren antioksidan sınıflarını, reaksiyon kinetiği ve stokiyometrisi açısından temsil etmekte yetersiz kaldığı bildirilmektedir (Munteanu & Apetrei, 2021). Özellikle karmaşık bitki matrislerinde, hantal yapıları polifenollerin sterik engeller nedeniyle radikal merkezine ulaşma hızları Trolox’tan düşüktür; bu durum, termodinamik potansiyel yüksek olsa bile kinetik temelli testlerde aktivitenin olduğundan düşük hesaplanmasına yol açabilmektedir. Güncel literatürde Trolox’un bir referans birimi olarak kullanımının sürdürülmesi, ancak biyolojik anlamlılığı artırmak adına sonuçların Pozitif Kontrol olarak seçilen doğal standartlarla (örneğin kateşin veya klorojenik asit) desteklenmesi gerektiği yönündedir (Flieger vd., 2021).

2.2. Askorbik Asit ve Tokoferoller: Faz-Spesifik ve Matrise Özgü Yaklaşım

Modern antioksidan araştırmalarındaki en kritik metodolojik iyileştirmelerden biri, referans standardın analiz edilen numunenin fizikokimyasal fazına (lipofilik/hidrofilik) göre seçilmesi zorunluluğudur. ‘Polar Paradoks’ teorisi ve ara yüzey olaylarının anlaşılmasıyla birlikte, tek tip standart kullanımının yanıltıcı olduğu kanıtlanmıştır (Costa vd., 2021).

Bu bağlamda yapılan ayrımlar şöyledir:

- Hidrofilik Fazlar İçin: Su bazlı ekstraktlar, içecekler ve sitozolik ortamı uyaran çalışmalar için *L-Askorbik Asit*, en uygun referans olarak kabul edilmektedir. Hidrofilik yapısı ve düşük redoks potansiyeli, sulu fazdaki radikal süpürme davranışını doğru modellemektedir.

- Lipofilik Fazlar İçin: Bitkisel yağlar, hücre membranı modelleri, emülsiyonlar ve lipozomal sistemler için *α-Tokoferol* (veya *tokoferol* karışımları), faz-spesifik referans olarak öne çıkmaktadır (Domínguez vd., 2020).

Lipofilik bir matrisin (örneğin zeytinyağı polifenolleri) hidrofilik bir standartla (örneğin suda çözünmüş askorbik asit) kıyaslanması; çözünürlük sorunları ve fazlar arası elektron transferi engelleri nedeniyle metodolojik hatalara neden olmaktadır. Bu nedenle güncel çalışmalar, antioksidan kapasitenin uygulama alanına uygun referanslarla normalize edilmesini şart koşmaktadır.

2.3. Fenolik Standartlar: Aktivite Göstergesi mi, İçerik Belirteci mi?

Yapılan çalışmalarda netleşen kavramsal bir ayrım; fenolik standartlar ‘fonksiyonel aktivite’ ile ‘kantitatif içerik’ arasındaki rol farkıdır. Yaygın olarak kullanılan Gallik Asit (GAE), Kuersetin (QE) ve Kateşin (CE); güncel yaklaşıma göre birer ‘antioksidan aktivite standardı’ değil, numunenin fenolik yoğunluğunu ifade eden ‘içerik göstergesi birimleri’ olarak sınıflandırılmaktadır (Granato vd., 2018; Apak vd., 2016).

Özellikle Folin–Ciocalteu (F-C) yöntemiyle belirlenen Toplam Fenolik Madde (TPC) miktarının yorumlanmasında ciddi revizyonlar yapılmıştır:

- F-C reaktifi fenoliklere özgü değildir; askorbik asit, indirgen şekerler ve bazı amino asitler gibi fenolik olmayan indirgenlerle de reaksiyona girerek ‘yanlış yüksek’ sonuçlar verebilmektedir.

- Ölçülen TPC değeri, numunenin kimyasal indirgeme kapasitesini yansıtsa da, bu değer doğrudan serbest radikal süpürme veya metal şelatlama kapasitesiyle doğrusal korelasyon göstermediği çok sayıda çalışmayla kanıtlanmıştır (Platzer vd., 2021).

Sonuç olarak modern analitik stratejide; TPC/TFC analizleri numunenin kimyasal profiline dair ‘tanımlayıcı veri’ olarak sunulurken; DPPH, ABTS ve ORAC gibi testler bileşiklerin fonksiyonel kapasitesini ortaya koyan araçlar olarak ayrıştırılmıştır. Bu metodolojik disiplin, literatürdeki çelişkili verilerin (yüksek fenolik içerik - düşük aktivite gibi) açıklanabilmesi için önemlidir.

3. Matris Bazlı Antioksidan Değerlendirme Yaklaşımları

3.1. Ekstraktlar (Sulu, Hidroalkolik ve Organik Ekstraktlar)

Doğal ürünlerin antioksidan aktivitesinin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan formlar, **sulu**, **hidroalkolik** ve **organik çözücü bazlı ekstraktlardır**. Yapılan çalışmalar, ekstrakt bazlı değerlendirmelerde **tek bir test sistemine dayalı sonuçların yetersiz olduğunu** ve antioksidan kapasitenin çok yönlü olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymuştur (Apak vd., 2016; Granato vd., 2018). Bu doğrultuda, güncel literatürde **çoklu test paneli yaklaşımı** öne çıkmış; özellikle **DPPH**, **ABTS** ve **FRAP veya CUPRAC** testlerinin birlikte kullanılması önerilmiştir. Bu test kombinasyonları, antioksidanların hem hidrojen atomu transferi hem de elektron transferi temelli mekanizmalar üzerinden değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Gülçin, 2020). Son yıllarda dikkat çeken bir diğer gelişme, **standart eğri aralıklarının daraltılması** ve ölçümlerin test sisteminin doğrusal çalışma aralığında yapılmasının öneminin vurgulanmasıdır. Geniş konsantrasyon aralıklarında oluşturulan standart eğrilerin, özellikle yüksek antioksidan kapasiteli ekstraktlarda sonuçların olduğundan sapmalı raporlanmasına neden olabildiği bildirilmektedir (Antolovich vd., 2021). Ayrıca, antioksidan–radikal etkileşiminin zamana bağlı değişimini dikkate alan **kinetik değerlendirme yaklaşımları**, özellikle ORAC ve ABTS testlerinde daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu yaklaşım, yalnızca tek bir uç nokta değerine dayalı ölçümlere kıyasla antioksidan davranışın daha doğru yorumlanmasını sağlamaktadır (Prior vd., 2005; Zeng vd., 2020). Güncel literatür ekstrakt çalışmalarında **standart raporlama kriterleri** şu şekilde özetlenebilir:

- En az **iki farklı referans antioksidan** kullanılması,
- Sonuçların **kuru maddeye normalize edilerek** raporlanması,
- Kullanılan **çözücü sistemi**, **ekstraksiyon koşulları** ve **pH bilgisinin** açıkça belirtilmesi.

Bu kriterler, çalışmalar arası karşılaştırılabilirliği artırmakta ve metodolojik şeffaflığı sağlamaktadır.

3.2. Toz ve Nano-Toz Formlar

Son beş yılda doğal ürünlerin **toz ve özellikle nano-toz formlarının** antioksidan potansiyelinin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar belirgin şekilde artmıştır. Nano-boyutlu ürünlerde yüzey alanının artması, antioksidan aktivitenin yüksek ölçülmesine yol açabilmekte; ancak bu durum her zaman biyolojik olarak anlamlı bir artışı yansıtmamaktadır (McClements, 2021). Güncel literatürde öne çıkan temel metodolojik yeniliklerden biri, **çözünürlük temelli yanılığların fark edilmesidir**. Özellikle su veya organik çözücülerde sınırlı çözünürlüğe sahip nano-toz ürünlerin, doğrudan test sistemine eklenmesi durumunda hatalı yüksek aktivite sonuçları elde edilebildiği bildirilmektedir (Antolovich vd., 2021). Bu nedenle, yapılan çalışmalar:

- **Ekstraksiyon öncesi ve sonrası antioksidan aktivitenin karşılaştırılması,**
- Ölçülen yüksek aktivitenin **yüzey alanı etkisi mi yoksa gerçek kimyasal aktivite mi** olduğunun ayırt edilmesini önermektedir. Güncel yaklaşım doğrultusunda, toz ve nano-toz ürünlerde:
- **Doğrudan süspansiyon ile ekstrakt bazlı ölçümlerin birlikte değerlendirilmesi,**
- Antioksidan kapasitenin **tek bir test sistemiyle yorumlanmaması** bilimsel bir gereklilik olarak kabul edilmektedir (Flieger vd., 2021).

3.3. Yağlar ve Lipofilik Fraksiyonlar

Bitkisel yağlar ve lipofilik fraksiyonlar, antioksidan değerlendirmesi açısından kendine özgü zorluklar barındırmaktadır. Klasik sulu sistemlere dayalı testlerin bu tür matrislerde sınırlı kaldığını ve modifiye yöntemlere ihtiyaç duyulduğu görülmektedir (Granato vd., 2018).

Bu bağlamda, bitkisel yağlarda antioksidan aktivite değerlendirmesinde:

- **DPPH ve ABTS testlerinin lipofilik ortamlara uyarlanmış versiyonları,**
- **β -karoten–linoleik asit oksidasyon sistemi,**
- Kimyasal testlerin **oksidatif stabilite testleri** (ör. indüksiyon süresi) ile birlikte kullanılması

ön plana çıkmıştır (Shahidi & Ambigaipalan, 2021).

Referans antioksidan seçimi açısından ***α -tokoferol***, **BHT** ve ***propil gallat***, bitkisel yağ çalışmalarında yaygın olarak kullanılmakta ve karşılaştırmalı değerlendirme açısından değerini korumaktadır. Bu standartlar, özellikle yağ

oksidasyonunun baskılanması bağlamında pratik ve uygulamaya dönük sonuçlar sunmaktadır (Lourenço vd., 2019).

3.4. Kozmetik Hammaddeler

Son dönemlerde kozmetik literatüründe en belirgin eğilimlerden biri, **kimyasal antioksidan testlerin tek başına yetersiz olduğunun** kabul edilmesidir. Kozmetik hammaddelerin doğrudan biyolojik sistemlerle temas etmesi nedeniyle, antioksidan etkinliğin **biyolojik anlamlılık** çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Antolovich vd., 2021). Bu doğrultuda, **hücre temelli antioksidan testler** (ör. Cellular Antioxidant Activity) giderek daha yaygın biçimde kullanılmakta; antioksidan etkinlik, **hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) baskılanması** üzerinden değerlendirilmektedir (Prior vd., 2005). Güncel kozmetik literatüründe ayrıca:

- Antioksidan aktivitenin **biyoyumluluk ve sitotoksite verileriyle birlikte yorumlanması**,
- **Formülasyon öncesi ve sonrası** antioksidan kapasitenin karşılaştırılması önerilmektedir (Raszewska & Flieger, 2022). Bu kapsamda, kozmetik hammaddelerde **Trolox ve α -tokoferol'ün birlikte referans olarak kullanılması**, kimyasal ve biyolojik antioksidan davranışın daha dengeli bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Apak vd., 2016).

4. Antioksidan Aktivite Ölçümlerinde Biyolojik Anlamlılık ve Sınırlılıklar

4.1. Kimyasal Antioksidan Testlerin Biyolojik Temsiliyeti

Antioksidan aktivitenin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan **DPPH, ABTS, FRAP, CUPRAC ve ORAC** gibi kimyasal testler, antioksidan bileşiklerin belirli redoks mekanizmaları üzerinden **in vitro** davranışlarını ölçmektedir. Ancak bu testlerin tamamı, antioksidanların **canlı sistemlerdeki karmaşık biyokimyasal etkileşimlerini** tam olarak yansıtamamaktadır (Flieger, 2022). Yapılan kimyasal testlerin: hücresel alım, metabolik dönüşüm, hücre içi lokalizasyon, antioksidan–prooksidan denge gibi biyolojik süreçleri dikkate almadığını açıkça ortaya koymuştur (Apak vd., 2016; Prior vd., 2005). Bu nedenle kimyasal testlerle elde edilen yüksek antioksidan kapasite değerleri, her zaman **biyolojik etkinlik ile paralellik göstermemektedir**. Özellikle karmaşık doğal ürün matrislerinde bulunan polifenoller, flavonoidler ve diğer antioksidan bileşikler, hücre ortamında **metabolize edilebilmekte** veya farklı redoks davranışları sergileyebilmektedir. Bu durum, kimyasal test sonuçlarının biyolojik sistemlere doğrudan aktarılmasının bilimsel açıdan sınırlı olduğunu göstermektedir (Pisoschi & Pop, 2021).

4.2. Biyoyararlanım ve Metabolizma Faktörleri

Antioksidan aktivitenin biyolojik anlamlılığını belirleyen en kritik unsurlardan biri **biyoyararlanımdır**. Doğal ürünlerde bulunan antioksidanların önemli bir kısmının gastrointestinal sistemde:

- Sınırlı emilim gösterdiği,
- Bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edildiği,
- Dolaşıma farklı metabolitler halinde geçtiği gösterilmiştir (Granato vd., 2018).

Bu bağlamda, kimyasal testlerde yüksek aktivite gösteren bir bileşiğin, *in vivo* **koşullarda düşük biyoyararlanım** nedeniyle sınırlı etki gösterebileceği kabul edilmektedir. Özellikle yüksek molekül ağırlıklı polifenoller ve polimerik fenoller için bu durum daha belirgindir. Dolayısıyla güncel yaklaşım, antioksidan aktivitenin yalnızca kimyasal kapasite üzerinden değil; **emilim, metabolizma ve hedef dokuda etki potansiyeli** ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Prior vd., 2005).

4.3. Hücre Temelli Antioksidan Testlerin Katkısı ve Sınırları

Kimyasal testlerin biyolojik sınırlılıklarının fark edilmesiyle birlikte, **hücre temelli antioksidan testler** son dönemlerde daha fazla önem kazanmıştır. Özellikle **hücre temelli antioksidan test** gibi yöntemler, antioksidan etkinliğin **hücre içi ROS baskılanması** üzerinden değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Prior vd., 2005). Hücre temelli testlerin temel avantajları:

- Hücre membranından geçişi dikkate alması,
- Hücre içi antioksidan savunma sistemleriyle etkileşimi ölçmesi,
- Biyolojik anlamlılığı kimyasal testlere kıyasla daha iyi temsil etmesi şeklinde özetlenebilir (Apak vd., 2016). Bununla birlikte, hücre temelli testlerin bazı sınırlılıkları olduğu vurgulanmaktadır. Bu sınırlılıklar arasında:
- Hücre hattına özgü yanıt farklılıkları,
- Sitotoksisite ile antioksidan etkinliğin karıştırılabilmesi,
- *In vivo* koşulların tam olarak taklit edilememesi yer almaktadır (Martemucci vd., 2022).

Bu nedenle, hücre temelli testlerin **kimyasal testlerin dışında onları tamamlayıcı nitelikte** kullanılması önerilmektedir.

4.4. Doz-Yanıt İlişkisi ve Prooksidan Etki Riski

Yapılan çalışmalar, antioksidanların belirli koşullar altında **prooksidan etki gösterebileceğini** ortaya koymuştur. Özellikle yüksek konsantrasyonlarda kullanılan bazı polifenoller ve flavonoidler, metal iyonları varlığında oksidatif reaksiyonları artırabilmektedir (Antolovich vd., 2021). Bu durum, antioksidan aktivite çalışmalarında:

- Doz-yanıt ilişkilerinin ayrıntılı olarak incelenmesini,
- Tek konsantrasyon yerine çoklu doz değerlendirmesini,
- Sonuçların dikkatli ve dengeli biçimde yorumlanmasını zorunlu kılmaktadır (Apak vd., 2016). Dolayısıyla modern literatürde, ‘yüksek antioksidan kapasite’ kavramı yerine, **uygun dozda ve biyolojik olarak anlamlı antioksidan etki** kavramı ön plana çıkmıştır.

4.5. Güncel Konsensüs: Çok Katmanlı ve Eleştirel Değerlendirme

Yapılan çalışmalarda ortak sonuç, antioksidan aktivitenin **tek bir test, tek bir standart veya tek bir değer üzerinden tanımlanamayacağıdır**. Güncel bilimsel konsensüs, antioksidan kapasitenin:

- Matris özellikleri,
- Kullanılan test sistemleri,
- Referans antioksidan seçimi,
- Biyoyararlanım ve metabolizma,
- Hücresel yanıtlar birlikte ele alınarak yorumlanması gerektiğini ortaya koymaktadır (Granato vd., 2018; Apak vd., 2016). Bu çok katmanlı yaklaşım, hem doğal ürünlerin gerçek biyolojik potansiyelinin daha doğru anlaşılmasını hem de gıda, kozmetik ve biyomedikal uygulamalara aktarılabilirliğinin artırılmasını sağlamaktadır.

5. Genel Sonuç ve Gelecek Perspektifi

5.1. Genel Sonuç

Bu bölümde ele alınan çalışmalarda, doğal ürünlerin antioksidan aktivitesinin değerlendirilmesinde paradigmatik bir dönüşümün gerçekleştiğini açık biçimde ortaya koymaktadır. Geleneksel olarak yaygın kullanılan tek test–tek değer yaklaşımının, doğal ürünlerin karmaşık yapısını ve biyolojik sistemlerle etkileşimini yeterince yansıtmadığı artık geniş bir bilimsel mutabakatla kabul edilmektedir (Apak vd., 2016; Munteanu & Apetrei, 2021).

Son dönemlerde yapılan çalışmalar, antioksidan aktivitenin ürünün bulunduğu matrise, kullanılan test sistemine, seçilen referans antioksidana ve biyolojik bağlama son derece duyarlı olduğunu göstermiştir. Ekstrakt, toz/nano-toz, yağ ve kozmetik hammadde gibi farklı matrislerde aynı doğal ürünün farklı antioksidan profiller sergileyebilmesi, matris-temelli değerlendirme yaklaşımının zorunlu olduğunu ortaya koymaktadır (Granato vd., 2018; Lourenço vd, 2021). Ayrıca *Trolox*, *askorbik asit* ve *α -tokoferol* gibi referans antioksidanların hala vazgeçilmez araçlar olduğu; ancak tek bir standarda dayalı karşılaştırmaların biyolojik anlamlılık açısından sınırlı kaldığı netleşmiştir. Bu bağlamda, antioksidan kapasite ölçümlerinde çoklu referans antioksidan kullanımı ve test-matris uyumunun gerekçelendirilmesi, güncel iyi laboratuvar uygulamalarının ayrılmaz bir parçası hâline gelmiştir (Apak vd., 2016). Kimyasal testlerin sağladığı hızlı ve tekrarlanabilir veriler, hücre temelli antioksidan testlerle desteklendiğinde daha anlamlı hale gelmekte; antioksidan etkinliğin biyolojik temsiliyeti belirgin biçimde artmaktadır. Bununla birlikte, hücre temelli yaklaşımların da kendi sınırlılıklarına sahip olduğu ve kimyasal testlerin yerine değil, tamamlayıcısı olarak değerlendirilmesi gerektiği açıktır.

5.2. Gelecek Perspektifi: Entegre ve Akıllı Yaklaşımlar

Önümüzdeki yıllarda doğal ürünlerde antioksidan aktivite araştırmalarının, mevcut metodolojik kısıtlamaların ötesine geçerek, daha entegre, standartlaştırılmış ve biyolojik olarak anlamlı bir çerçevede ilerlemesi beklenmektedir. Gelecek perspektifine ilişkin öne çıkan başlıca eğilimler aşağıda özetlenmiştir:

1. Analitik Standardizasyon ve Raporlama Disiplini: Literatürde devam eden yöntemsel heterojenlik, farklı laboratuvarlar ve coğrafyalar arası karşılaştırılabilirliği ciddi şekilde sınırlamaktadır. Bu nedenle, uluslararası bilimsel kuruluşlar tarafından Test Protokollerinin, Faz-Spesifik Referans Antioksidan Seçimlerinin ve Raporlama Birimlerinin daha net tanımlandığı, global düzeyde kabul görmüş kılavuzların geliştirilmesi kritik bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır (Apak vd., 2016; Sadowska & Bartosz, 2024).

2. Biyolojik Anlamlılıкта Yapay Zeka (AI) ve Omik Entegrasyonu: Kimyasal ve hücre temelli testlerin ötesine geçerek, antioksidan etkinliğin biyoyararlanım verileri, metabolit profilleri (Metabolomik) ve gen ifadesi değişiklikleri (Transkriptomik) ile ilişkilendirilmesi temel odak noktası olacaktır. AI ve Makine Öğrenimi (ML) algoritmalarının, karmaşık *in vitro* ve *in vivo* verileri entegre ederek, Yapı-Aktivite İlişkisi modellerini tahmin etmede ve doğal ürünlerin spesifik moleküler hedeflerini (örneğin Nrf2 aktivasyonu, MAPK yolağı) belirlemede kullanımı yaygınlaşacaktır (Cömert & Gökmen, 2018).

3. Matris Spesifik Performans ve Stabilitenin Önemi: Özellikle yeni nesil nano-toz, emülsiyon ve fonksiyonel hammadde formundaki doğal ürünlerde, antioksidan aktivitenin, yalnızca serbest radikal süpürme kapasitesine değil, formülasyon içindeki uzun süreli kimyasal stabilitesine ve biyoyumluluğuna dayalı olarak değerlendirilmesi önem kazanacaktır. Uygulama bağlamına özgü indüksiyon periyodu analizleri ve kinetik testler, potansiyel değil, gerçek koruyucu ömrü belirlemek için daha yaygın kullanılacaktır (Meng vd., 2024).

4. Translasyonel Araştırmalar: Kozmetik ve gıda endüstrilerine yönelik çalışmalarda, antioksidan kapasitenin sitotoksikite, hücre canlılığı, dermal penetrasyon (kozmetik) ve gastrointestinal sindirim gibi parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gerekliliği daha da belirginleşecektir. Bu translasyonel araştırma modeli, akademik sonuçların endüstriyel ürün geliştirmeye daha rasyonel ve hızlı bir şekilde aktarılmasını sağlayacaktır (Munteanu & Apetrei, 2021).

5.3. Sonuç

Doğal ürünlerde antioksidan aktivite araştırmaları, son dönemde niceliksel ölçümden niteliksel ve bağlamsal yoruma doğru kesin bir evrim geçirmiştir. Bu paradigma değişimi, artık yalnızca ‘ne kadar güçlü bir antioksidan’ sorusuna değil, aynı zamanda ‘hangi matriste, hangi dozda, hangi hücresel mekanizma üzerinden ve hangi biyolojik bağlamda anlamlı?’ sorularına yanıt arayan bütüncül yaklaşımlar üzerinden gelişmektedir. Bu yaklaşımın güçlenmesi, hem akademik literatürde metodolojik güvenilirliği ve karşılaştırılabilirliği artıracak hem de doğal ürünlerin gıda, kozmetik ve sağlık alanlarındaki rasyonel ve bilimsel temellere dayalı kullanımının desteklenmesini sağlayacaktır.

6. Kaynakça

- Apak, R., Özyürek, M., Güçlü, K., & Çapanoğlu, E. (2016). Antioxidant activity/capacity measurement. 1. Classification, physicochemical principles, mechanisms, and electron transfer (ET)-based assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(5), 997–1027. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04739>
- Brodowska, K. M. (2022). Natural flavonoids: Classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *European Journal of Biological Research*, 12(2), 114–130.
- Costa, M., Losada-Barreiro, S., Paiva-Martins, F., & Bravo-Díaz, C. (2021). Polyphenolic Antioxidants in Lipid Emulsions: Partitioning Effects and Interfacial Phenomena. *Foods*, 10(3), 539. <https://doi.org/10.3390/foods10030539>
- Cömert, E. D., & Gökmen, V. (2018). Evolution of food antioxidants as a core topic of food science for a century. *Food Research International*, 105, 76–93.
- Domínguez, R., Pateiro, M., Munekata, P. E., McClements, D. J., & Lorenzo, J. M. (2020). Potential use of antioxidant active packaging for meat preservation. *Antioxidants*, 9(11), 1072. <https://doi.org/10.3390/antiox9111072>
- Flieger, J., Flieger, W., Baj, J., & Maciejewski, R. (2021). Antioxidants: Classification, natural sources, activity/capacity measurements, and relevance for human health. *Molecules*, 26(19), 6086. <https://doi.org/10.3390/molecules26196086>
- Granato, D., Shahidi, F., Wrolstad, R., Kilmartin, P., Melton, L. D., Hidalgo, F. J., Miyashita, K., Camp, J. V., Alasalvar, C., Ismail, A. B., Elmore, S., Birch, G. G., Charalampopoulos, D., Astley, S. B., Pegg, R., Zhou, P., & Finglas, P. (2018). Antioxidant activity, total phenolics and flavonoids contents: Should we ban *in vitro* screening methods?. *Food chemistry*, 264, 471–475. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.04.012>
- Gülçin, İ. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of Toxicology*, 94(3), 651–715. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>
- Lourenço, S. C., Moldão-Martins, M., & Alves, V. D. (2019). Antioxidants of natural plant origins: From sources to food industry applications. *Molecules*, 24(22), 4132. <https://doi.org/10.3390/molecules24224132>
- Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'andrea, L., Napolitano, P., & D'Alessandro, A. G. (2022). Free radical properties, source and targets, antioxidant consumption and health. *Oxygen*, 2(2), 48–78.

- McClements, D. J. (2021). Utilization of nanotechnology to improve the handling, solubility, stability, bioavailability, and activity of food-grade nutraceuticals. *Annual Review of Food Science and Technology*, 12, 355-380.
- Meng, Y., Qiu, C., Li, X., McClements, D. J., Sang, S., Jiao, A., & Jin, Z. (2024). Polysaccharide-based nano-delivery systems for encapsulation, delivery, and pH-responsive release of bioactive ingredients. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(1), 187-201.
- Munteanu, I. G., & Apetrei, C. (2021). Analytical methods used in determining antioxidant activity: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3380. <https://doi.org/10.3390/ijms22073380>
- Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2021). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 129, 134-164.
- Platzer, M., Kiese, S., Herfellner, T., Schweiggert-Weisz, U., & Eisner, P. (2021). Common trends and differences in antioxidant activity analysis of phenolic substances using single electron transfer based assays. *Molecules*, 26(6), 1724. <https://doi.org/10.3390/molecules26061724>
- Prior, R. L., Wu, X., & Schaich, K. (2005). Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(10), 4290–4302. <https://doi.org/10.1021/jf0502698>
- Raszewska-Famielec, M., & Flieger, J. (2022). Nanoparticles for topical application in the treatment of skin dysfunctions—an overview of dermo-cosmetic and dermatological products. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15980.
- Sadowska-Bartosch, I., & Bartosz, G. (2024). Antioxidant activity of anthocyanins and anthocyanidins: A critical review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), 12001. <https://doi.org/10.3390/ijms252212001>
- Schaich, K. M., Tian, X., & Xie, J. (2015). Hurdles and pitfalls in measuring antioxidant efficacy: A critical evaluation of ABTS, DPPH, and ORAC assays. *Journal of Functional Foods*, 14, 111-125.
- Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2015). Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects—A review. *Journal of Functional Foods*, 18, 820-897.
- Siddeeg, A., AlKehayez, N. M., Abu-Hiamed, H. A., Al-Sanea, E. A., & Al-Farga, A. M. (2021). Mode of action and determination of antioxidant activity in the dietary sources: An overview. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(3), 1633–1644. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.064>

Zeng, Y., Song, J., Zhang, M., Wang, H., Zhang, Y., & Suo, H. (2020). Comparison of In Vitro and In Vivo Antioxidant Activities of Six Flavonoids with Similar Structures. *Antioxidants*, 9(8), 732. <https://doi.org/10.3390/antiox9080732>

BÖLÜM 43

Akut Pankreatitte Yeni Tedavi Yaklaşımları ve Biyobelirteçler

Katip Korkmaz¹

¹ Arş. Gör. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ORCID: 0000-0002-3326-9255

1. Giriş

Akut pankreatit (AP); pankreasın akut inflamatuvar yanıtı ile karakterize, klinik seyri hafif ve kendini sınırlayan ödematöz gruptan, yaşamı tehdit eden nekrotizan pankreatit ve çoklu organ yetmezliğine kadar geniş bir alanda değişen kompleks bir hastalıktır. Gastrointestinal sistemin en sık yatış gerektiren hastalıklarından biri olan AP, dünya genelinde artan bir insidansa sahiptir. Küresel epidemiyolojik veriler, insidansın coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte yıllık 100.000 kişide yaklaşık 34 vaka olduğunu ve bu oranın yükselme eğiliminde olduğunu belirtmektedir (Petrov & Yadav, 2019). Bu hastalık, sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir ekonomik yük oluşturmakta; özellikle şiddetli olgularda gereken yoğun bakım takibi ve uzun hastane yatış süreleri, maliyeti artırmaktadır. Hafif formlarda ise mortalite oranı %1'in altındayken, enfekte pankreatik nekroz ve kalıcı organ yetmezliği gelişen şiddetli olgularda bu oran %30'lara kadar çıkmaktadır (Leppäniemi vd., 2019). Hastalığın patofizyolojisi değişkenli olup, tüm yönleriyle aydınlatılamamış dinamik bir süreçtir. Geleneksel olarak pankreatik asiner hücrelerde zimojen granüllerinin lizozomal enzimlerle birleşmesi sonucu gelişen prematür tripsinojen aktivasyonu (oto-sindirim teorisi), hastalığı başlatan temel durum olarak kabul edilmektedir. Ancak güncel moleküler çalışmalar, bu ilk hasarın ötesinde, steril inflamasyonu sistemik bir yangıya dönüştüren daha karmaşık mekanizmaları işaret etmektedir. Özellikle NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu ve buna bağlı gelişen piroptotik hücre ölümü, lokal hasarın sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna dönüşmesinde merkezi bir rol oynamaktadır (Sendler vd., 2020). Buna ek olarak, intestinal bariyer bütünlüğünün bozulması ve artan bakteriyel translokasyon, inflamatuvar kaskadı derinleştirerek septik komplikasyonlara yol açmaktadır (Li vd., 2020). Klinik yönetimde, hastalığın şiddetini erken dönemde öngörebilmek hayati önem taşımaktadır. Ancak rutin pratikte kullanılan Amilaz, Lipaz ve C-Reaktif Protein (CRP) gibi klasik biyobelirteçler, bu konuda önemli sınırlılıklara sahiptir. Amilaz ve lipaz tanısallık değeri yüksek olsa da hastalığın ciddiyetiyle korelasyon göstermemektedir; CRP ise inflamasyonun başlamasından itibaren 48-72 saat sonra pik yaparak erken dönemde terapötik durumun kaçırılmasına neden olabilmektedir. Bu belirsizlik, klinisyenleri patofizyolojik süreci daha hızlı ve hassas yansıtan yeni nesil biyobelirteç arayışına itmiştir. Mitokondriyal hasarı gösteren serbest mitokondriyal DNA (mtDNA), inflamatuvar yanıtı erken sinyalleleyen İnterlökin-18 (IL-18) ve endotel hasarını yansıtan Angiopoietin-2 gibi moleküller umut vadeden yeni adaylar olarak öne çıkmaktadır (Yakah vd., 2023; Huang vd., 2021). Bu bölümde; akut pankreatitin patogenezinde rol oynayan yeni moleküler mekanizmaları, bu mekanizmalardan köken alan yeni nesil biyobelirteçleri ve

hastalığın tedavisinde destekleyici bakımdan hedefe yönelik moleküler tedavilere geçişi sağlayan güncel terapötik yaklaşımları ifade etmek amaçlanmaktadır.

2. Akut Pankreatitte Yeni Biyobelirteçler

Akut pankreatitte kullanılan klasik biyobelirteçlerin (amilaz, lipaz, CRP) erken dönemde hastalığın şiddetini tahmin etmedeki sınırlılıkları, araştırmacıları patofizyolojik süreçleri daha net yansıtan modern biyobelirteç arayışına yönlendirmiştir. İnflamasyon, oksidatif stres, endotelial yıkım, bağırsak bariyer disfonksiyonu ve piroptosis gibi mekanizmaları hedefleyen bu yeni belirteçler, hem ağır hastalık seyrinin öngörülmesinde hem de kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli avantajlar sağlamaktadır (Xiao vd., 2017).

2.1. İnflamasyon ve İmmün Yanıt Biyobelirteçleri

2.1.1. İnterlökin-18 (IL-18): IL-18, NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu sonucu Kaspaz-1 aracılığıyla öncül formundan (pro-IL-18) aktif forma dönüştürülen güçlü bir pro-inflamatuvar sitokindir. İnflamatuvar yanıtın çok erken fazını yansıtan IL-18 düzeyleri, ağır akut pankreatitte ilk 24 saat içinde hızla yükselmektedir. Çalışmalar, IL-18'in pankreatik nekrozun yaygınlığı ve kalıcı organ yetmezliği gelişimi ile CRP'ye kıyasla daha güçlü bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır (Sendler vd., 2020).

2.1.2. Çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR): İmmün aktivasyonun sistemik bir göstergesi olan suPAR, nötrofil ve monosit aktivasyonunu yansıtır. Yakın tarihli meta-analizler, suPAR düzeylerinin akut pankreatitin şiddetini ve mortalite riskini öngörmeye yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu, bu nedenle triyaj aşamasında değerli bir belirteç olabileceğini göstermektedir (Velissaris vd., 2022).

2.1.3. Yüksek Duyarlılıklı Troponin (hs-TnI): Şiddetli AP olgularında görülen pankreatik-kardiyak sendrom' un bir yansıması olan hs-TnI, sistemik inflamasyonun ve mikrovasküler bozulmanın miyokard dokusu üzerindeki toksik etkisini göstermektedir. hs-TnI yüksekliğinin, birincil kalp hastalığından bağımsız olarak, AP seyrinde gelişen Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (MODS) ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Neumann vd., 2017).

2.2. Oksidatif Stres ve Mitokondriyal Disfonksiyon Biyobelirteçleri

2.2.1. Mitokondriyal DNA (mtDNA): Hücrel hasar sonucu plazmaya salınan mtDNA, bir 'Hasar İlişkili Moleküler Örüntü' (DAMP) olarak hareket ederek sistemik inflamasyonu tetiklemektedir. Plazma mtDNA düzeylerindeki artışın, pankreatik doku nekrozunun ve mitokondriyal hasarın erken

biyokimyasal göstergesi olduğu ve bu artışın hastalık şiddetiyle doğru orantılı seyrettiği belirtilmiştir (Coman vd., 2025; Yakah vd., 2023).

2.2.2. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG): DNA' nın oksidatif hasarının spesifik bir belirteci olan 8-OHdG, ağır inflamatuvar süreçlerdeki reaktif oksijen türlerinin (ROS) yıkıcı etkisini yansıtır. Nekrotizan pankreatitte ilk 48 saat içinde serum 8-OHdG düzeylerinin anlamlı oranda arttığı ve bu artışın doku hasarının boyutuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Valavanidis vd., 2009).

2.3. Mikrovasküler Hasar ve Endotel Disfonksiyonu Biyobelirteçleri

2.3.1. Angiopietin-2 (Ang-2): Ang-2, vasküler endotel bütünlüğünün bozulmasını ve damar geçirgenliğindeki artışı gösteren kritik bir mediyatördür. Yüksek Ang-2 düzeyleri; kapiller sızıntı sendromu, akciğer hasarı ve ağır pankreatitteki sıvı sekestrasyonu ile güçlü bir ilişki içerisinde olduğu bildirilmiştir (Huang vd., 2021).

2.3.2. Syndecan-1: Endotel yüzeyini kaplayan glikokaliks tabakasının yıkım ürünü olup erken mikrovasküler hasarın hassas bir göstergesidir. Yüksek plazma seviyeleri, endotel koruyucu bariyerin kaybına ve koagülopati riskine işaret ettiği bildirilmiştir (Huang vd., 2021).

2.4. Bağırsak Bariyer Hasarı ve Mikrobiyota İlişkili Biyobelirteçler

2.4.1. Zonulin: Bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların (tight junctions) ana düzenleyicisi olup bağırsak geçirgenliğinin non-invaziv bir belirteçidir. Zonulin seviyelerindeki artışın, bakteriyel translokasyon ve enfekte pankreatik nekroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Avcıoğlu vd., 2023).

2.4.2. Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein (LBP): Gram-negatif bakteriyel endotoksinlere yanıt olarak sentezlenen LBP, bağırsak kaynaklı bakteriyel translokasyonun dolaylı ancak güvenilir bir göstergesidir. Yüksek LBP düzeyleri, steril nekrozun enfekte nekroza dönüşümünü öngörmeye kullanıldığı bildirilmiştir (Özen, 2018).

2.4.3. Mikrobiyota Profili Değişimi: Ağır AP hastalarında bağırsak mikrobiyotasında belirgin bir disbiyoz (denge bozukluğu) gelişmektedir. *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi yararlı türler azalırken, *Enterobacteriaceae* ailesine ait patojenik türlerin arttığı gözlenmektedir. Bu değişim, inflamatuvar yanıtı şiddetlendiren bir "gut-pancreas" eksenini oluşturduğu bildirilmiştir (Li vd., 2020).

2.5. Piroptoz ve Hücresel Ölüm Biyobelirteçleri

Piroptoz, inflamasyonla ilişkili gasdermin proteini aracılı litik bir hücre ölümüdür ve ağır akut pankreatitin patogeneğinde merkezi bir rol oynar. Bu süreç, hücre içeriğinin hücre dışına salınmasına neden olarak inflamatuvar kaskadı (sitokin fırtınası) tetiklemektedir.

Başlıca piroptoz biyobelirteçleri şunlardır:

- **NLRP3 İnflamazomu:** Pankreatik inflamasyonu başlatan multiprotein kompleksidir.
- **Kaspaz-1 (Aktif Form):** Piroptoz yolağını başlatan ve IL-1 β /IL-18 sitokinlerini olgunlaştıran enzimdir.
- **Gasdermin D (GSDMD-N):** Kaspaz-1 tarafından kesilen GSDMD' nin N-terminal parçası, hücre membranında porlar oluşturarak hücrenin şişmesine ve parçalanmasına (piroptoz) neden olmaktadır.
- **IL-1 β ve IL-18:** Piroptotik sürecin biyokimyasal nihai ürünleri olup, sistemik yangının gelişmesinde etkilidir.

3. Akut Pankreatitte Yeni Tedavi Yaklaşımları

Akut pankreatitin güncel klinik yönetimi, büyük ölçüde destekleyici tedavilere (sıvı resüsitasyonu, analjezi ve beslenme desteği) dayanmaktadır. Ancak hastalığın patofizyolojisinde NLRP3 inflamazomu, mitokondriyal geçirgenlik geçiş poru ve bağırsak bariyer disfonksiyonu gibi moleküler mekanizmaların aydınlatılması ile hedefe yönelik yeni farmakolojik stratejilerin geliştirilmesine yol açmıştır (Leppäniemi vd., 2019).

3.1. Moleküler Hedefli Tedaviler

3.1.1. NLRP3 İnflamazom İnhibitörleri: NLRP3 inflamazomu, steril inflamasyonu başlatan ve pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-18) olgunlaşmasını sağlayan ana multiprotein kompleksidir. Aşırı aktivasyonu, pankreatik nekrozun ve sistemik organ yetmezliğinin temel belirleyicilerinden biridir. Bu nedenle NLRP3 yolağının blokajı, hastalığın 'sitokin fırtınası' evresini durdurmak için stratejik hedef olarak kabul edilmektedir (Sendler vd., 2020).

Öne çıkan NLRP3 inhibitörleri:

- **MCC950:** NLRP3'ün ATP hidrolizini engelleyen spesifik bir inhibitördür. Deneysel modellerde pankreatik ödem, nötrofil infiltrasyonunu ve doku nekrozunu anlamlı düzeyde azalttığı belirtilmiştir (Sendler vd., 2020).
- **OLT1177 (Dapansutrole):** Oral yolla kullanılabilen ve klinik faz çalışmaları devam eden bir β -sülfonil nitril molekülüdür.

- **CY-09 ve Tranilast:** İnflamazom oligomerizasyonunu engelleyerek etki gösteren inhibitörlerdir.

3.2. Antioksidan ve Mitokondri Koruyucu Tedaviler

Mitokondriyal disfonksiyon ve ROS birikimi, asiner hücre ölümünü (nekroz/piroptoz) tetikleyen erken olaylardır. Klasik antioksidanların doku penetrasyonundaki yetersizliği, araştırmaları mitokondri hedefli ajanlara yöneltmiştir.

3.2.1. Mitoquinone Mesylate (MitoQ): MitoQ, lipofilik katyon yapısı sayesinde mitokondriyal matrikste seçici olarak biriken koenzim Q10 türevidir. Klasik antioksidanlardan yüzlerce kat daha yüksek konsantrasyonda mitokondriye ulaşarak, ROS üretimini kaynağında baskılamaktadır. Çalışmalar, MitoQ'nun asiner hücrelerde mitokondriyal membran potansiyelini koruduğunu ve nekrozu önlediğini göstermektedir (Armstrong vd., 2018).

3.2.2. Gelişmiş Antioksidan Nanoformülasyonlar: Melatonin, Resveratrol ve Kuersetin gibi güçlü antioksidanların biyoyararlanımını artırmak amacıyla geliştirilen nano-taşıyıcı sistemler (Lipozomlar, PLGA nanopartiküller), aktif maddenin doğrudan pankreas dokusuna ulaşmasını sağlamaktadır. Bu yaklaşım, sistemik yan etkileri azaltırken anti-inflamatuvar etkinliği artırdığı belirtilmiştir (Carrasco vd., 2013).

3.3. Mikrobiyota Modülatör Tedaviler

Şiddetli akut pankreatitte gelişen intestinal bariyer kaybı ve disbiyozis, bakteriyel translokasyonun ve enfekte pankreatik nekrozun gelişimine neden olmaktadır.

3.3.1. Probiyotikler ve Postbiyotikler:

- **Kısa Zincirli Yağ Asitleri:** Bütirat ve propiyonat gibi postbiyotiklerin uygulanması, kolonositlerin enerji metabolizmasını destekleyerek bağırsak bariyer bütünlüğünü (Tight Junctions) güçlendirmektedir. Bu sayede bakteriyel translokasyon riski azaltılmaktadır (Li vd., 2020).

- **Mikrobiyota Restorasyonu:** Probiyotik takviyeleri ile bağırsak florasının dengelenmesi, sistemik inflamasyonu baskılayıcı bir etki oluşturmaktadır (Colletti vd., 2023).

3.4. Nanoteknolojik Tedaviler

Nanotıp, ilaçların hedefli taşınması ve enzim benzeri aktivite gösteren materyallerin kullanımı ile AP tedavisinde yeni bir çığır açmaktadır.

3.4.1. Nanozimler (Nanozymes): Doğal enzimlerin katalitik aktivitelerini taklit eden inorganik nanomateriyallerdir. Özellikle Seryum Oksit (CeO_2) nanopartikülleri, güçlü Süperoksit Dismutaz ve Katalaz mimetik aktivitesi göstererek aşırı ROS' u detoksifiye etmektedir. CeO_2 nanopartiküllerinin pankreatik inflamasyonu ve fibrozisi azalttığı belirtilmiştir (Khurana vd., 2019).

3.5. Hücresel Tedaviler ve Eksozomlar

3.5.1. Mezenkimal Kök Hücre (MSC): Kemik iliği, yağ dokusu veya göbek kordonundan elde edilen MSC' ler, salgıladıkları parakrin faktörler sayesinde güçlü immünomodülatör ve doku onarıcı etkiye sahiptir. MSC infüzyonunun, hasarlı pankreas dokusuna göç ederek inflamasyonu baskıladığı ve asiner hücre rejenerasyonunu uyardığı belirtilmiştir (Chen vd., 2022).

3.5.2. MSC Kaynaklı Eksozomlar: Canlı hücre transplantasyonunun risklerini (tümör oluşumu, immün rejeksiyon) engellemek amacıyla geliştirilen hücresiz (cell-free) bir tedavidir. MSC' lerden izole edilen eksozomlar, taşıdıkları biyoaktif moleküller (miRNA, proteinler) aracılığıyla anti-inflamatuvar etkileri hedef dokuya taşımaktadırlar. Eksozom tedavisinin klinik uygulanabilirliği ve güvenliği kök hücreye göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Ivosevic vd., 2023).

4. Sonuç

Akut pankreatit, lokal inflamasyonla başlayıp sistemik çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyebilen, patofizyolojisi karmaşık ve mortalitesi yüksek bir klinik durumdur. Hastalığın yönetiminde 'altın standart' kabul edilen destek tedavilerinin ötesine geçebilmek, ancak patogenezin altında yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılmasıyla mümkündür. Bu bağlamda yapılan güncel çalışmalar; NLRP3 inflamazom aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve bağırsak bariyer yetmezliği gibi süreçlerin hastalığın seyrini belirleyen ana faktörler olduğunu ortaya koymuştur. Klasik biyobelirteçlerin (amilaz, lipaz, CRP) 'terapötik pencereyi' kaçırın gecikmeli yanıtlarına kıyasla; IL-18, suPAR, mtDNA, Zonulin ve Angiopoietin-2 gibi yeni nesil biyobelirteçler, ağır pankreatit riskini ilk 24 saat içinde öngörmede çok daha hassas ve dinamik veriler sunduğu belirtilmiştir (Xiao vd., 2017; Sendler vd., 2020). Bu moleküllerin klinik pratiğe entegrasyonu, riskli hastaların erken triyajını ve yoğun bakım takibini optimize ederek mortaliteyi düşürme potansiyeline sahiptir. Tedavi perspektifinde ise paradigma, semptomatik destekten moleküler hedefe yönelik stratejilere kaymaktadır. Özellikle NLRP3 inflamazom inhibitörleri (MCC950), mitokondri hedefli antioksidanlar (MitoQ) ve nanoteknolojik taşıyıcı sistemler, inflamatuvar kaskadı kaynağında başlamadan durdurmayı hedeflemektedir. Buna ek olarak, mezenkimal kök hücre

(MSC) ve eksozom tedavileri, doku rejenerasyonunu uyarak kalıcı hasarı önlemede umut verici sonuçlar oluşturduğu belirtilmiştir (Chen vd., 2022). Ancak bu yenilikçi yaklaşımların rutin kullanıma girmesi için nanotoksosite risklerinin belirlenmesi, biyobelirteç ölçüm kitlerinin standardize edilmesi ve geniş ölçekli faz çalışmalarının tamamlanması gerekmektedir. Gelecekteki klinik protokollerin; hastanın genetik, metabolik ve immünolojik profilini dikkate alan ‘kişiselleştirilmiş tıp’ yaklaşımıyla şekilleneceği öngörülmektedir (Petrov & Yadav, 2019).

Sonuç olarak; akut pankreatitte tanısal hassasiyeti artıran yeni biyobelirteçler ve patofizyolojik temelli terapötik ajanlar, hastalığın prognozunu iyileştirmede devrim niteliğinde bir dönemin başlangıcını işaret etmektedir.

5. Kaynakça

- Al Mofleh I. A. (2008). Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World journal of gastroenterology*, 14(5), 675–684. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.675>
- Armstrong, J. A., Cash, N., Soares, P. M., Bales, M. B., & Pignatelli, M. (2018). Oxidative stress in acute pancreatitis: Oxidative stress, antioxidants and therapies. *Antioxidants*, 7(1), 13. <https://doi.org/10.3390/antiox7010013>
- Avcıoğlu, U., & Eruzun, H. (2023). Serum zonulin levels as an early biomarker in predicting the severity and complications of acute pancreatitis. *The Eurasian Journal of Medicine*, 55(1), 78
- Carrasco, C., Marchena, A. M., Holguín-Arévalo, M. S., Martín-Partido, G., Rodríguez, A. B., Paredes, S. D., & Pariente, J. A. (2013). Anti-inflammatory effects of melatonin in a rat model of caerulein-induced acute pancreatitis. *Cell biochemistry and function*, 31(7), 585–590. <https://doi.org/10.1002/cbf.2942>
- Chen, M., Chen, J., Huang, W., Li, C., Luo, H., Xue, Z., ... & Chen, C. (2022). Exosomes from human induced pluripotent stem cells derived mesenchymal stem cells improved myocardial injury caused by severe acute pancreatitis through activating Akt/Nrf2/HO-1 axis. *Cell Cycle*, 21(15), 1578-1589.
- Colletti, A., Pellizzato, M., & Cicero, A. F. G. (2023). The possible role of probiotic supplementation in inflammation: A narrative review. *Microorganisms*, 11(9), 2160.
- Coman, L. I., Balaban, D. V., Dumbravă, B. F., Păunescu, H., Marin, R. C., Costescu, M., Dima, L., Jinga, M., & Coman, O. A. (2025). Targeting Oxidative Stress in Acute Pancreatitis: A Critical Review of Antioxidant Strategies. *Nutrients*, 17(15), 2390. <https://doi.org/10.3390/nu17152390>
- Huang, Q., Wu, Z., Chi, C., Wu, C., Su, L., Zhang, Y., ... & Liu, Y. (2021). Angiopoietin-2 is an early predictor for acute gastrointestinal injury and intestinal barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 66(1), 114-120.
- Ivosevic, Z., Ljubic, B., Pavlovic, D., Matovic, V., & Gazdic Jankovic, M. (2023). Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: new soldiers in the war on immune-mediated diseases. *Cell Transplantation*, 32. <https://doi.org/10.1177/09636897231207194>
- Khurana, A., Anchi, P., Allawadhi, P., Kumar, V., Sayed, N., Packirisamy, G., & Godugu, C. (2019). Superoxide dismutase mimetic nanoceria restrains cerulein induced acute pancreatitis. *Nanomedicine*, 14(14), 1805-1825.
- Leppäniemi, A., Tolonen, M., Tarasconi, A., Segovia-Lohse, H., Gamberini, E., Kirkpatrick, A. W., ... & Catena, F. (2019). 2019 WSES guidelines for the

management of severe acute pancreatitis. *World journal of emergency surgery*, 14(1), 27.

- Li, X. Y., He, C., Zhu, Y., & Lu, N. H. (2020). Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 26(18), 2187–2196. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i18.2187>
- Neumann, J. T., Sørensen, N. A., Ojeda, F., Renne, T., Schnabel, R. B., Zeller, T., ... & Westermann, D. (2017). Early diagnosis of acute myocardial infarction using high-sensitivity troponin I. *PLoS One*, 12(3), e0174288.
- Özen, N. (2018). Preeklampsi tanısı konulan hastalarda serum lipopolisakkarit bağlayıcı protein seviyelerinin klinik önemi.
- Petrov, M. S., & Yadav, D. (2019). Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(3), 175–184. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0099-5>
- Sendler, M., van den Brandt, C., Glaubitz, J., Wilden, A., Golchert, J., Weiss, F. U., ... & Lerch, M. M. (2020). NLRP3 inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 158(1), 253-269.
- Valavanidis, A., Vlachogianni, T., & Fiotakis, C. (2009). 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of environmental science and health Part C*, 27(2), 120-139.
- Velissaris, D., Zareifopoulos, N., Karamouzos, V., Pierrakos, C., & Karanikolas, M. (2022). Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in the emergency department: An update. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 13(4), 650.
- Xiao, H., Huang, J. H., Zhang, X. W., Ahmed, R., Xie, Q. L., Li, B., ... & Wang, W. (2017). Identification of potential diagnostic biomarkers of acute pancreatitis by serum metabolomic profiles. *Pancreatology*, 17(4), 543-549.
- Yakah, W., Shah, I., Skelton-Badlani, D., Freedman, S. D., Popov, Y. V., Sheth, S. G., ... & Khrapko, K. (2023). Circulating mitochondrial DNA as a diagnostic biomarker for predicting disease severity in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 164(6), 1009-1011.

BÖLÜM 44

Kanser Hastalarında Santral Kateter ve Port İlişkili Venöz Tromboz: Klinik, Mekanizmalar ve Yönetim

Mehmet Kabalcı¹ & Selim Yalçın²

¹ Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi AD Kırıkkale Türkiye 0000-0003-1441-1619

² Doç. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Kırıkkale Türkiye 0000-0003-1970-2849

Bölüm 1: Giriş ve Epidemiyoloji

Santral venöz kateterler (SVK) ve subkütan implantabl port sistemleri, modern onkoloji pratiğinin en kritik araçlarından biridir (1). Bu sistemler, uzun süreli kemoterapi uygulamalarında, intravenöz sıvı ve ilaç infüzyonlarında güvenli ve sürekli bir damar yolu sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Kanser hastalarında periferik venlerin kısa süreli kullanımı çoğu zaman yeterli olamadığı gibi, sürekli damar girişi ihtiyacı hem hasta konforunu olumsuz etkiler hem de damar bütünlüğünü tehdit eder. Bu nedenle subkütan port sistemleri, minimal invaziv yerleştirme, düşük bakım gereksinimi ve uzun süreli kullanım gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir. Bununla birlikte, bu sistemlerin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar, özellikle venöz tromboz, hem hasta sağlığı hem de tedavi sürekliliği açısından ciddi sonuçlar doğurabilir (2). Kanser hastalarında tromboz, hastalığın kendisine, kullanılan kemoterapi ajanlarına ve hastaya özgü risk faktörlerine bağlı olarak multifaktöriyel bir tablo olarak ortaya çıkar. Bu nedenle santral kateter ve port sistemlerinin trombojenik potansiyeli, yalnızca mekanik bir olay olarak değil, tümör biyolojisi, hematolojik değişiklikler ve inflamatuvar yanıtlarla ilişkili karmaşık bir süreç olarak değerlendirilmelidir (3).

Venöz trombozun kanser hastalarında görülme sıklığı, çeşitli çalışmalarda değişmekle birlikte, genel popülasyona göre belirgin şekilde yüksektir. Literatürde aktif kanser hastalarında venöz tromboembolizmin (VTE) yıllık insidansının 0,5–1,0 %'den, 4–7 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (4). Bu artışın en önemli nedenlerinden biri, tümör hücrelerinin sistemik hiperkoagülabilitate yaratmasıdır. Bu hiperkoagülabilitate, kateter gibi endovenöz yabancı cisimlerle birleştiğinde, tromboz oluşumuna uygun bir mikroçevre yaratır. Klinik çalışmalar, santral kateter kullanımının tromboz riskini 2–30 % arasında artırdığını, subkütan port sistemlerinde ise bu oranın genellikle daha düşük olduğunu göstermektedir (5). Ancak kemoterapi uygulanan hastalarda, özellikle pankreas, mide ve akciğer kanserlerinde bu risk belirgin biçimde artmaktadır ve bazı serilerde port ilişkili tromboz oranları %20–40'a kadar yükselmektedir.

Trombozun insidansı sadece klinik semptomlarla değil, aynı zamanda görüntüleme yöntemleri ile de değerlendirilmelidir. Ultrasonografi ve venografi ile yapılan taramalarda, semptom göstermeyen tromboz olgularının oranı %30–50 arasında değişmektedir (6). Bu durum, port ve kateter ilişkili trombozun çoğunlukla sessiz ilerlediğini ve tanısal gecikmelere neden olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle klinik olarak belirti vermeyen trombozların da sistemik komplikasyon riski taşıdığı ve yakından izlenmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

Venöz trombozun gelişiminde hastaya bağlı, kateterle ilişkili ve tümöre özgü faktörler birlikte rol oynamaktadır. Kateter materyali, çapı, lümen sayısı, ucu

yerleşim açısı ve pozisyonu, endotel travması ve lokal staz, kateterle ilişkili risk faktörlerini oluştururken, hastanın yaşı, obezitesi, hareket kabiliyeti, önceki tromboz öyküsü ve kalıtsal trombofililer gibi faktörler bireysel duyarlılığı belirler (7). Kanser türüne bağlı olarak tromboz riski değişkenlik gösterir(8). Özellikle pankreas ve gastrointestinal malignitelerde doku faktörünün yüksek ekspresyonu ve sitokin aracılı inflamasyon tromboz riskini daha da artırır. Kemoterapi rejimlerinin seçimi de bu riskin belirlenmesinde kritik rol oynar (9). Özellikle cisplatin, 5-fluorourasil, doksorubisin ve anti-VEGF ajanları endotel disfonksiyonunu tetikleyerek tromboz oluşumuna zemin hazırlar.

Santral kateter ve port sistemlerinde trombozun ortaya çıkış mekanizmaları, klasik Virchow triadı çerçevesinde incelenebilir. Bu triad, damar duvarı hasarı, venöz staz ve hiperkoagülabileiteyi içerir. Kateter yerleştirilmesi sırasında uygulanan mekanik travma, damar duvarında mikrohrasarlara yol açarak trombosit aktivasyonunu tetikler. Kateterin damar içindeki varlığı ve büyük çaplı port kateterleri, lokal akımın yavaşlamasına ve staza neden olur. Kanser hastalarında sistemik hiperkoagülabileite ise, tümör hücreleri tarafından salgılanan tissue factor, prokoagülan mikropartiküller ve sitokinlerle artırılır. Bu üç faktörün birleşimi, fibrin kılıfı ve mural tromboz oluşumu için ideal ortamı yaratır.

Epidemiyolojik çalışmalar, santral kateter ve port ilişkili trombozun kemoterapiye özgü bir tablo olduğunu da göstermektedir. Kemoterapi ajanlarının bazıları endotel hücrelerini doğrudan hasarlarlarken, bazıları ise trombosit aktivasyonu ve koagülasyon faktörlerinin artışı tetikleyerek trombojeniteyi artırır. Örneğin, cisplatin endotel disfonksiyonu ve trombosit agregasyonu ile tromboz riskini yükseltirken, bevacizumab anti-VEGF etkisiyle (10) endotel bütünlüğünü bozmakta, talidomid ve lenalidomid ise trombosit aktivasyonunu artırarak tromboz gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bunun yanı sıra hormon tedavileri ve asparaginaz gibi kemoterapi dışı ajanlar da tromboz riskini artıran faktörler arasında yer alır.

Port ilişkili trombozun klinik sunumu genellikle sessizdir ve çoğu zaman rutin ultrasonografi veya port fonksiyon bozukluğu ile tesadüfen saptanır. Üst ekstremité ödemi, ağrı, kollateral venlerin belirginleşmesi ve portun geri dolmaması gibi belirtiler trombozun klinik göstergeleridir. Pulmoner emboli geliştiğinde ise nefes darlığı, taşikardi ve göğüs ağrısı gibi akut semptomlar ortaya çıkar. Bu nedenle santral kateter veya port taşıyan kanser hastalarında klinik ve görüntülemeye dayalı rutin takip, trombozun erken tanısı için hayati öneme sahiptir.

Epidemiyoloji bölümünde önemli bir diğer konu, trombozun mortalite ve morbiditeye etkisidir. Literatürde, port ilişkili trombozun pulmoner emboli riskini anlamlı biçimde artırdığı, tedavi gecikmeleri ve hastanede yatış süresinin uzamasına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, tromboz gelişen hastalarda kemoterapi planlarının aksaması, doz redüksiyonu ve tedavi aralıklarının uzaması

gibi klinik sorunlar ortaya çıkabilir. Bu durum, kanser prognozu ve yaşam kalitesi üzerinde doğrudan etkili olmaktadır.

Bölüm 2: Etiyoloji ve Patofizyoloji

Santral venöz kateterler ve subkütan port sistemleriyle ilişkili venöz tromboz, yalnızca mekanik bir komplikasyon olarak görülmemelidir (11).

Kanser hastalarında tromboz oluşumunun temelinde, tümör biyolojisinin, hastaya özgü faktörlerin ve kateterle ilişkili mekanik etkilerin birbirine eklemlendiği çok katmanlı bir patofizyolojik süreç vardır. Bu nedenle trombozun anlaşılması, hem klinik yönetim hem de profilaksi stratejilerinin doğru şekilde planlanması açısından hayati öneme sahiptir.

Santral kateter ile ilişkili trombozun oluşum mekanizması, klasik Virchow triadı olan damar duvarı hasarı, venöz staz ve hiperkoagülabilite etkileşimi çerçevesinde ele alınabilir. Kateterin damar içine yerleştirilmesi sırasında uygulanan mekanik travma, endotel yüzeyinde mikrohrasır oluşturur ve trombositlerin bu bölgede birikmesine zemin hazırlar. Kateter yüzeyi, plazma proteinlerinin adsorpsiyonu ile hızla fibrin ve fibronectin tabakasıyla kaplanır; bu tabaka, hem bakteri kolonizasyonuna hem de trombosit agregasyonuna elverişli bir zemin oluşturur. Özellikle silikon ve poliüretan kateterlerde yüzey özellikleri trombosit yapışmasını ve trombüs oluşumunu doğrudan etkiler (12). Hidrofilik kaplamalar veya antitrombosit özellikli yüzey teknolojileri, trombojenik potansiyeli azaltmak için geliştirilmiş olsa da, klinik olarak tromboz riski tamamen ortadan kalkmamaktadır.

Kateterin damar içindeki konumu, tromboz gelişiminde kritik bir rol oynar (13). Kateter ucunun vena cava superior'a optimal yerleşimi, akım dinamiklerini destekleyerek staz riskini azaltır. Uç pozisyonu atriyum içine fazla ilerlediğinde, atriyal duvar ile temas ve mekanik irritasyon, mural tromboz ve nadiren atriyal perforasyon riskini artırır. Kateterin proksimal vena cava segmentinde kalması ise, düşük akım bölgeleri ve turbulans yaratır; bu da tromboz için uygun bir mikroçevre oluşturur.

Venöz staz, kateter çapı ve lümen sayısına bağlı olarak değişir. Büyük çaplı kateterler veya çift lümenli sistemler, damar içi akımı kısmen engelleyerek lokal staz yaratır. Özellikle subklavyen ve juguler venlerdeki dar segmentlerde stazın tromboz riski üzerine etkisi belirgindir. Staz, endotelin antitrombotik özelliklerinin baskılanmasına ve trombositlerin yüzeye yapışmasına yol açar. Aynı zamanda plazma koagülasyon faktörlerinin lokal birikimini kolaylaştırır ve fibrin ağının hızla oluşmasına neden olur.

Hiperkoagülabilite ise kanser hastalarında tromboz riskini artıran en belirgin faktördür. Tümör hücreleri, tissue factor (TF) ve prokoagülan mikropartiküller salgılar. Bu partiküller, trombosit aktivasyonunu ve koagülasyon kaskadını tetikler (14). Kanser hastalarında sitokin düzeyleri yüksektir; IL-6, TNF- α ve IL-

1β gibi inflamatuvar medyatörler, endotel hücrelerini aktive ederek trombosit ve koagülasyon faktörlerinin damar duvarına yapışmasını kolaylaştırır. Ayrıca tümörler, fibrinoliz inhibitörlerini artırarak pıhtı çözülmesini engeller. Bu mekanizmaların birleşimi, tromboz gelişimi için ideal bir ortam yaratır ve özellikle santral kateter varlığında trombüs oluşumu hızlanır.

Kateter ile ilişkili trombozun bir başka önemli patofizyolojik bileşeni, fibrin kılıfı oluşumudur (15). Kateter yüzeyine fibrin, trombosit ve plazma proteinlerinin yapışmasıyla meydana gelen bu yapı, hem portun fonksiyonunu bozabilir hem de bakteriyel kolonizasyon için uygun bir zemin oluşturur. Fibrin kılıfının varlığı, antikoagülan tedavilere kısmen direnç gösterir ve uzun süreli tromboz riskini artırır. Klinik olarak, fibrin kılıfı kateterin geri dolmaması veya enfüzyon sırasında dirençle karşılaşılması şeklinde kendini gösterebilir.

Kanser türleri arasında tromboz riskinin farklılık göstermesi, tümörün biyolojik davranışı ve koagülasyon sistemi üzerindeki etkileriyle ilişkilidir. Pankreas ve mide kanserleri, tissue factor ekspresyonunun yüksek olması nedeniyle port ilişkili tromboza daha yatkındır. Akciğer ve kolorektal kanserlerde ise tromboz riski orta düzeyde iken, meme kanseri ve bazı hematolojik malignitelerde bu risk nispeten düşüktür. Bununla birlikte kemoterapi rejimi ve hasta bireysel risk faktörleri, kanser türüne bağlı risk farklılıklarını modüle edebilir.

Kemoterapi ajanlarının trombojenik etkileri, endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon faktörlerinin artışı üzerinden gerçekleşir. Cisplatin ve doksorubisin gibi ajanlar, endotel hücrelerinde direkt hasara yol açarak tromboz riskini yükseltir (16). Anti-VEGF ajanları, vasküler bütünlüğü bozarak lokal tromboz riskini artırırken, talidomid ve lenalidomid gibi ajanlar trombosit aktivasyonunu artırır. Asparaginaz ise antitrombin III düzeyini düşürerek hem derin ven trombozu hem de pulmoner emboli riskini belirgin şekilde artırır. Hormon tedavileri ve bazı biyolojik ajanlar da tromboz patofizyolojisine katkıda bulunur. Bu nedenle kemoterapi protokollerinin planlanmasında tromboz riski göz önünde bulundurulmalı ve yüksek riskli hastalarda önleyici tedavi stratejileri belirlenmelidir.

Enfeksiyon, port ve santral kateter ilişkili trombozun patofizyolojisinde önemli bir katalizördür (17). Kateter yüzeyinde gelişen biyofilm, hem trombosit ve fibrin birikimini hızlandırır hem de antikoagülan tedavilere direnç oluşturur. En sık karşılaşılan etken *Staphylococcus epidermidis*'dir; biyofilm oluşturma kapasitesi yüksek olan bu bakteri, kronik tromboz ve port disfonksiyonuna yol açabilir. *Staphylococcus aureus* ise en tehlikeli etkenler arasında yer alır; bakteriyemi ve endokardit riskini artırır. Gram negatif basililer, özellikle *Pseudomonas* ve *Klebsiella* türleri, immünsüpresyonu derin hastalarda ciddi sepsis ve trombozla ilişkili komplikasyonlara neden olabilir. Fungal ajanlar, özellikle *Candida albicans* ve *parapsilosis*, kateter ilişkili trombüs ve enfeksiyon

riskini yükseltir. Bu nedenle port ve kateter takibi sadece mekanik ve koagülasyon açısından değil, aynı zamanda enfeksiyon kontrolü perspektifiyle de yapılmalıdır.

Kardiyak bileşenler, trombozun patofizyolojisine ek bir boyut kazandırır. Kateter ucu sağ atriya uzandığında atriyal duvar irritasyonu ve lokal turbulans, mural tromboz oluşumunu tetikler. Atriyal tromboz, port ilişkili pulmoner emboli riskini artırırken, aynı zamanda ciddi aritmiler ve nadiren atriyal perforasyon ile sonuçlanabilir. Bu nedenle kateter ucu pozisyonu, tromboz ve kardiyak komplikasyon riskini minimize edecek şekilde planlanmalıdır.

Sonuç olarak, kanser hastalarında santral kateter ve port ilişkili venöz tromboz, multifaktöriyel, dinamik ve klinik olarak önemli bir komplikasyondur. Mekanik etkiler, kanser biyolojisi, kemoterapi ajanlarının trombojenik potansiyeli, enfeksiyon ve kardiyak bileşenler, birbirine eklemlenen faktörler olarak tromboz riskini belirler. Bu karmaşık patofizyolojik süreç, hem tanı hem de tedavi stratejilerinin belirlenmesinde klinik hekimler için kritik öneme sahiptir.

Bölüm 3: Klinik Sunum, Tanı, Enfeksiyon Dinamikleri ve Komplikasyonlar

Santral kateter ve subkütan port sistemleri ile ilişkili venöz tromboz, çoğunlukla sessiz ilerleyen ancak ciddi klinik sonuçlara yol açabilen bir komplikasyondur. Kateter/port yerleşim yerine göre damar çapı ve lokalizasyonuna göre değişkenlik gösterir (18).

Klinik sunum, trombozun lokalizasyonu, büyüklüğü ve portun fonksiyonel durumu ile doğrudan ilişkilidir. Üst ekstremité derin ven trombozları, kateterin juguler, subklavyen veya brakial venlerde bulunmasına bağlı olarak değişken semptomlar gösterebilir. Ödem, ağrı, port bölgesinde hassasiyet ve kollateral venlerin belirginleşmesi en sık karşılaşılan semptomlardır. Ancak tromboz küçük veya fibrin kılıfıyla sınırlı ise, çoğu zaman asemptomatik seyreder ve sadece port fonksiyon bozukluğu ile kendini gösterebilir.

Pulmoner emboli geliştiğinde klinik tablo dramatik şekilde değişir. Nefes darlığı, taşikardi, göğüs ağrısı ve oksijen saturasyonunda düşme gibi akut semptomlar ortaya çıkar. Kanser hastalarında emboli tanısı genellikle geç konulduğundan mortalite oranı artabilir. Bu nedenle port ve santral kateter taşıyan kanser hastalarında rutin görüntüleme ve klinik takip, trombozun erken tespiti açısından kritik öneme sahiptir.

Tanıda ilk basamak genellikle **duplex ultrasonografidir** (19). Bu yöntem, venöz trombüsün lokalizasyonunu, boyutunu ve damar akımını değerlendirmek için güvenilir bir araçtır. Venografi, özellikle kompleks trombozlarda ve cerrahi müdahale planlamasında kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografi pulmoner emboli şüphesi varsa tercih edilir. Ayrıca, ultrason eşliğinde yapılan kateter ucunun

pozisyon kontrolü, hem tromboz riskini azaltmak hem de mevcut trombüslerin izlenmesi açısından önemlidir. Klinik olarak semptom veren olgularda, port fonksiyonunun değerlendirilmesi, enjeksiyon sırasında direnç veya geri akım problemlerinin tespit edilmesi tanı sürecinde yardımcıdır.

Enfeksiyon ve tromboz arasındaki ilişki, santral kateter yönetiminde kritik bir konudur. Kateter yüzeyinde gelişen biyofilm, hem bakteriyel kolonizasyon hem de trombosit ve fibrin birikimi için uygun bir zemin oluşturur. Gram pozitif koagülaz negatif stafilokoklar, özellikle **Staphylococcus epidermidis**, port ile ilişkili enfeksiyonların en sık nedenidir. Bu mikroorganizma biyofilm oluşturma kapasitesi yüksek olduğundan tedaviye dirençli olabilir ve kronik tromboz gelişimine katkıda bulunur. **Staphylococcus aureus**, hem tromboz hem de sistemik enfeksiyon riskini artıran daha patojenik bir bakteridir. Bu organizmanın neden olduğu port ilişkili enfeksiyonlar, bakteriyemi, endokardit ve septik tromboflebit gibi ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Gram negatif bakteriler, özellikle **Klebsiella** ve **Pseudomonas** türleri, immünsüpresif durumdaki hastalarda ağır sepsis ve trombozla ilişkili komplikasyonlar yaratabilir. Fungal ajanlar, başta **Candida albicans** ve **Candida parapsilosis** olmak üzere, özellikle uzun süreli port kullanımında risk oluşturur. Bu nedenle port yönetimi yalnızca mekanik ve trombojenik faktörleri değil, enfeksiyon kontrolünü de kapsayan çok yönlü bir yaklaşımı gerektirir.

Komplikasyonlar yalnızca tromboz ile sınırlı değildir. Kateter veya port ilişkili tromboz, portun işlevselliğini bozabilir, infüzyon sırasında direnç oluşturabilir ve gerektiğinde çıkartılmasını gerektirebilir. Atriyal veya proksimal vena cava segmentine uzanan trombüsler, port ilişkili pulmoner emboli riskini yükseltir (20). Ayrıca, portun uzun süre kullanılamaması, kemoterapi uygulamalarının gecikmesine ve tedavi planının aksamasına neden olabilir. Kronik trombozlar, kollateral damarların gelişmesine, üst ekstremité ödeme ve uzun vadede fonksiyon kaybına yol açabilir.

Trombozun yönetiminde ilk adım, trombüsün boyutu, lokalizasyonu ve hastanın klinik durumu değerlendirilerek portun korunup korunamayacağına karar verilmesidir. Asemptomatik veya küçük trombüslerde port genellikle korunur ve antikoagülan tedavi ile klinik takip sağlanır. Düşük molekül ağırlıklı heparin veya DOAC'lar bu amaçla kullanılır. Kanama riski yüksek olan veya cerrahi planlanan hastalarda ilaç seçimi dikkatle yapılmalıdır. Semptomatik, geniş veya ilerleyici trombüslerde, septik tromboflebit varlığında veya port işlevsiz olduğunda, kateterin çıkartılması gerekebilir. Ayrıca, trombüsün kardiyak yapıya yaklaşması veya atriyal tromboz gelişmesi durumunda, girişimsel radyoloji veya kardiyak cerrahi ile müdahale gündeme gelebilir.

Enfeksiyon profilaksisi ve yönetimi, port ilişkili tromboz riskinin azaltılmasında kritik bir rol oynar. Kateter yerleştirilmeden önce uygun steril teknik, antiseptik cilt temizliği ve optimal port pozisyonu sağlanmalıdır.

Kullanım sırasında, aseptik teknikle bakım ve düzenli port yıkamaları, biyofilm oluşumunu engelleyerek tromboz riskini azaltır. Enfeksiyon geliştiğinde ise uygun antibiyotik seçimi, damar yolu korunması veya gerektiğinde port çıkartılması stratejileri, hem tromboz hem de sistemik enfeksiyon komplikasyonlarını önlemede önemlidir.

Kemoterapi protokollerinin tromboz riskini artıran yönleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Cisplatin, doksorubisin, bevacizumab, talidomid ve lenalidomid gibi ajanlar, endotel disfonksiyonunu ve trombosit aktivasyonunu artırarak port ilişkili tromboz riskini yükseltir. Bu ajanlarla tedavi edilen hastalarda port yerleşimi sonrası klinik ve ultrasonografik takip daha sık yapılmalıdır. Ayrıca, kanser türüne özgü riskler, örneğin pankreas kanserinde yüksek tromboz olasılığı, profilaksi stratejisinin planlanmasında dikkate alınmalıdır.

Port ve santral kateter ilişkili trombozda kardiyak bileşenler de önemlidir. Kateter ucu sağ atriyuma uzandığında, atriyal duvar irritasyonu ve lokal turbulans tromboz riskini artırır (21). Atriyal tromboz, port ilişkili pulmoner emboli riskini yükseltirken, nadiren ciddi aritmiler ve atriyal perforasyon gibi komplikasyonlara da yol açabilir. Bu nedenle kateter ucunun pozisyonu, tromboz ve kardiyak komplikasyon riskini minimize edecek şekilde planlanmalı ve gerektiğinde girişimsel radyoloji ile kontrol edilmelidir.

Bu bağlamda, port ilişkili trombozun tanısı ve yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Onkoloji, hematoloji, radyoloji, enfeksiyon hastalıkları ve kardiyoloji ekipleri, hem tromboz hem de olası komplikasyonların yönetiminde birlikte çalışmalıdır. Klinik protokoller, hastaya özgü risk faktörlerini, kemoterapi ajanlarını, kateter tipini, yerleşim pozisyonunu ve enfeksiyon riskini dikkate alarak optimize edilmelidir.

Bölüm 4: Profilaksi, Tedavi Stratejileri, Antikoagülanların Yan Etkileri ve Uluslararası Kılavuzlar

Santral kateter ve subkütan port sistemleri ile ilişkili venöz tromboz, kanser hastalarında hem mortalite hem de morbiditeyi artıran önemli bir komplikasyondur. Bu nedenle, trombozun önlenmesi, erken tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi, hem hastanın yaşam kalitesini hem de kemoterapi planının sürekliliğini korumak açısından kritik öneme sahiptir. Port ilişkili trombozun yönetimi, öncelikle risk faktörlerinin değerlendirilmesi, uygun profilaksi stratejilerinin uygulanması ve komplikasyonların sistematik takibini içerir.

Profilaksi stratejileri iki ana başlık altında incelenebilir: farmakolojik ve farmakolojik olmayan önlemler. Farmakolojik önlemler, antikoagülan ajanların belirli risk gruplarında kullanımı ile tromboz gelişiminin önlenmesini hedefler. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), fondaparinux ve direkt oral

antikoagülanlar (DOAC) bu amaçla kullanılan başlıca ilaçlardır (22). DMAH, kanser hastalarında port ve kateter ilişkili trombozu önlemede etkinliği kanıtlanmış en sık tercih edilen antikoagülandır. Kullanımında dikkat edilmesi gereken noktalar, trombositopeni, renal fonksiyon bozukluğu ve aktif kanama riskidir. Trombositopeni varlığında, düşük doz veya geçici kesinti ile güvenli profilaksi sağlanabilir. Fondaparinuxs, özellikle DMAH intoleransı veya heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) riski olan hastalarda tercih edilir. DOAC'lar ise son yıllarda artan kanıtlarla güvenli ve etkili bir alternatif olarak öne çıkmıştır; rivaroksaban ve apiksaban, port ilişkili tromboz profilaksisinde etkinlik göstermektedir. Ancak gastrointestinal kanserlerde kanama riski artabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Farmakolojik olmayan önlemler, port ve kateter yerleştirme tekniği, kateter tipi ve pozisyonunun optimize edilmesini içerir (23). Optimal kateter ucu pozisyonu, vena cava superior'un alt segmentinde ve atriyumdan 1–2 cm yukarıda olmalıdır; bu, lokal stazı ve tromboz riskini azaltır. Kateter ve port yerleşimi sırasında minimal damar travması sağlamak, ultrasonografi eşliğinde girişim yapmak ve aseptik teknikleri titizlikle uygulamak, tromboz ve enfeksiyon riskini minimize eder. Ayrıca, kateter çapının ve lümen sayısının gereksiz yere büyük seçilmemesi, akımın korunması ve venöz stazın önlenmesi açısından önemlidir. Hastaya yönelik önlemler arasında düzenli mobilizasyon, obezite kontrolü ve önceki tromboz öyküsü olan hastaların yakın takibi yer alır.

Tromboz tanısı konulan olgularda tedavi stratejisi, trombüsün büyüklüğü, lokalizasyonu, hastanın klinik durumu ve portun korunabilirliği dikkate alınarak belirlenir. Küçük ve asemptomatik trombozlarda port genellikle korunur ve antikoagülan tedavi uygulanır. DMAH, DOAC veya fondaparinuxs ile tedavi, genellikle 3–6 ay sürer. Port işlev bozukluğu, semptomatik geniş trombüs veya septik tromboflebit durumunda, kateterin çıkarılması gerekebilir. Antikoagülan tedaviye rağmen ilerleyen trombozda veya atriyal uzanımlarda, girişimsel radyoloji veya nadiren kardiyak cerrahi müdahale gündeme gelir.

Antikoagülanların yan etkileri, tedavi planında kritik bir rol oynar. DMAH kullanımı, özellikle renal yetmezliği olan hastalarda birikime bağlı kanama riskini artırabilir. Trombositopeni gelişmesi, antikoagülan kesilmesini veya doz ayarlamasını gerektirebilir. Fondaparinuxs, DMAH intoleransı olan hastalar için güvenli bir alternatif olsa da böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. DOAC'ların başlıca yan etkileri gastrointestinal kanama ve böbrek fonksiyonuna bağlı doz ayarlama gerekliliğidir. Antikoagülan tedavi sırasında hastaların yakın takibi, kanama belirtilerinin izlenmesi ve gerekirse laboratuvar parametreleri ile doz ayarlaması yapılması gerekir.

Uluslararası kılavuzlar, santral kateter ve port ilişkili trombozun profilaksi ve tedavisinde yol gösterici niteliktedir. American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

kılavuzları, yüksek riskli kanser hastalarında port ve kateter ilişkili tromboz profilaksisini önermekte ve antikoagülan kullanımını sınıflandırmaktadır (24). ASCO 2022 kılavuzu, özellikle pankreas ve gastrointestinal kanserlerde DMAH veya DOAC ile profilaksinin etkin olduğunu vurgular. Kılavuzlar, düşük riskli hastalarda rutin profilaksi uygulanmasının gereksiz olduğunu ve farmakolojik olmayan önlemlerin yeterli olabileceğini belirtmektedir. Ayrıca, tromboz geliştiğinde antikoagülan tedavi ve kateter yönetimi ile ilgili adımlar detaylı olarak tanımlanmıştır. ISTH kılavuzları ise port ilişkili tromboz tanısında ultrasonografi kullanımını, semptomatik ve asemptomatik tromboz yönetimini ayrıntılı biçimde ele alır ve kardiyak uzanımlarda girişimsel yaklaşımları öne çıkarır.

Bununla birlikte klinik uygulamada, hastaya özgü risklerin dikkatli değerlendirilmesi esastır. Trombositopeni, aktif kanama, böbrek yetmezliği veya koagülopati gibi durumlarda antikoagülan seçimi ve dozu, kılavuz önerilerine göre bireyselleştirilmelidir. Ayrıca, kemoterapi ajanlarının trombojenik potansiyeli, kateter tipi, yerleşim pozisyonu ve hastanın yaşam tarzı ile birlikte ele alınarak multidisipliner bir yaklaşım uygulanmalıdır.

Hastaya yönelik yaşam tarzı önerileri, tromboz riskinin azaltılmasında tamamlayıcı önlemler sunar. Düzenli fiziksel aktivite, mobilizasyonun artırılması, obezite kontrolü, sigara ve tütün ürünlerinden kaçınma, yeterli hidrasyon ve yeterli protein alımı, port ilişkili tromboz riskini azaltan önemli önlemlerdir. Ayrıca, port bakımı sırasında hijyenik uygulamalar, aseptik tekniklerin titizlikle uygulanması ve düzenli port yıkamaları biyofilm oluşumunu engelleyerek hem tromboz hem de enfeksiyon riskini minimize eder.

Sonuç olarak, kanser hastalarında santral kateter ve port ilişkili venöz tromboz, çok faktörlü patofizyolojiye sahip, mortalite ve morbiditeyi artıran ciddi bir komplikasyondur. Profilaksi stratejileri, farmakolojik ve farmakolojik olmayan önlemleri kapsamalı, hastaya özgü riskler dikkate alınarak uygulanmalıdır. Antikoagülan tedavi etkinliği, güvenliği ve yan etkileri titizlikle izlenmeli, uluslararası kılavuzlar rehber olarak kullanılmalıdır. Multidisipliner yaklaşım, hem tromboz hem de enfeksiyon riskinin yönetiminde kritik bir rol oynar ve kanser hastalarının tedavi sürekliliği ile yaşam kalitesini korumak için vazgeçilmezdir.

Referanslar:

1. Biffi, R., Corrado, F., De Braud, F., De Lucia, F., Scarpa, D., Testori, A., ... & Andreoni, B. (1997). Long-term, totally implantable central venous access ports connected to a Groshong catheter for chemotherapy of solid tumours: Experience from 178 cases using a single type of device. *European Journal of Cancer*, 33(8), 1190-1194.
2. Biffi, R., Orsi, F., Pozzi, S., Pace, U., Bonomo, G., Monfardini, L., ... & Goldhirsch, A. (2009). Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial. *Annals of Oncology*, 20(5), 935-940.
3. Verso, M., & Agnelli, G. (2003). Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 21(19), 3665-3675.
4. Oger, E., & EPI-GETBO study group. (2000). Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thrombosis and haemostasis*, 83(05), 657-660.
5. Linenberger, M. L. (2006). Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 4(9), 889-901.
6. Boddi, M., Villa, G., Chiostri, M., De Antoniis, F., De Fanti, I., Spinelli, A., ... & Pelagatti, C. (2015). Incidence of ultrasound-detected asymptomatic long-term central vein catheter-related thrombosis and fibrin sheath in cancer patients. *European journal of haematology*, 95(5), 472-479.
7. Bahl, A., Alsbrooks, K., Gala, S., & Hoerauf, K. (2023). Symptomatic deep vein thrombosis associated with peripherally inserted central catheters of different diameters: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 29, 10760296221144041.
8. Young, A. M., Billingham, L. J., Begum, G., Kerr, D. J., Hughes, A. I., Rea, D. W., ... & Wheatley, K. (2009). Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *The Lancet*, 373(9663), 567-574.
9. Haddad, T. C., & Greeno, E. W. (2006). Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis research*, 118(5), 555-568.
10. Ferrara, N., Hillan, K. J., Gerber, H. P., & Novotny, W. (2004). Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nature reviews Drug discovery*, 3(5), 391-400.
11. Björkander, M., Bentzer, P., Schött, U., Broman, M. E., & Kander, T. (2019). Mechanical complications of central venous catheter insertions: A retrospective multicenter study of incidence and risks. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 63(1), 61-68.
12. Wildgruber, M., Lueg, C., Borgmeyer, S., Karimov, I., Braun, U., Kiechle, M., ... & Berger, H. (2016). Polyurethane versus silicone catheters for central venous port devices implanted at the forearm. *European Journal of Cancer*, 59, 113-124.

13. Gilon, D., Schechter, D., Rein, A. J., Gimmon, Z., Or, R., Rozenman, Y., ... & Nagler, A. (1998). Right atrial thrombi are related to indwelling central venous catheter position: insights into time course and possible mechanism of formation. *American heart journal*, 135(3), 457-462.
14. Ragni, M. V., Journeycake, J. M., & Brambilla, D. J. (2008). Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia*, 14(1), 30-38.
15. Lloyd, D. A., Shanbhogue, L. K. R., Doherty, P. J., Sunderland, D., Hart, C. A., & Williams, D. F. (1993). Does the fibrin coat around a central venous catheter influence catheter-related sepsis?. *Journal of pediatric surgery*, 28(3), 345-349.
16. Conti, J. A., & Scher, H. I. (1992). Acute arterial thrombosis after escalated-dose methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor: A possible new recombinant granulocyte colony-stimulating factor toxicity. *Cancer*, 70(11), 2699-2702.
17. van Rooden, C. J., Schippers, E. F., Barge, R. M., Rosendaal, F. R., Guiot, H. F., van der Meer, F. J., ... & Huisman, M. V. (2005). Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology*, 23(12), 2655-2660.
18. Timsit, J. F., Farkas, J. C., Boyer, J. M., Martin, J. B., Misset, B., Renaud, B., & Carlet, J. (1998). Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest*, 114(1), 207-213.
19. Köksoy, C., Kuzu, A., Kutlay, J., Erden, I., Özcan, H., & Ergin, K. (1995). The diagnostic value of colour Doppler ultrasound in central venous catheter related thrombosis. *Clinical Radiology*, 50(10), 687-689.
20. Leung, A., Heal, C., Perera, M., & Pretorius, C. (2015). A systematic review of patient-related risk factors for catheter-related thrombosis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 40(3), 363-373.
21. Tran, M. H., Wilcox, T., & Tran, P. N. (2020). Catheter-related right atrial thrombosis. *The journal of vascular access*, 21(3), 300-307.
22. López-Rubio, M., Lago-Rodríguez, M. O., Ordieres-Ortega, L., Oblitas, C. M., Moragón-Ledesma, S., Alonso-Beato, R., ... & Galeano-Valle, F. (2024). A Comprehensive Review of Catheter-Related Thrombosis. *Journal of Clinical Medicine*, 13(24), 7818.
23. Mitchell, M. D., Agarwal, R., Hecht, T. E., & Umscheid, C. A. (2013). Nonpharmacologic interventions for prevention of catheter-related thrombosis: a systematic review. *Journal of Critical Care*, 28(3), 316-e9.
24. Rosson, M., D'Oria, M., Simion, C., Simioni, P., & Campello, E. (2025). Critical Review of International Clinical Practice Guidelines Recommendations for Prevention, Diagnosis, and Management of Central Venous Catheter Thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*.

BÖLÜM 45

Kemoterapi Alan Hastalarda Derin Ven Trombozu (DVT)

Mehmet Kabalcı¹ & Selim Yalçın²

¹ Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi AD Kırıkkale Türkiye 0000-0003-1441-1619

² Doç. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Kırıkkale Türkiye 0000-0003-1970-2849

1. Giriş ve klinik önem

Venöz tromboembolizm (VTE) — DVT ve pulmoner emboli (PE) — kanser hastalarında en sık karşılaşılan kardiyovasküler komplikasyonlardan biridir (1).

Kanserli bireylerde VTE, hem kısa dönem mortaliteyi artırır hem de onkolojik tedavi planlarını geciktirebilir veya değiştirebilir. Kemoterapi (KT) tedavisi VTE riskini bağımsız olarak artıran önemli bir faktördür; bu nedenle KT başlangıcında risk değerlendirmesi, uygun profilaksi ve tetkik algoritmalarının uygulanması gereklidir. Klinik açıdan DVT; ağrı, tek taraflı şişlik, serebral venöz tutulumlardaysa nörolojik bulgulara, üst ekstremité DVT'lerinde ise fonksiyon kaybına neden olabilir. Pulmoner emboli riski her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

2. Epidemiyoloji: genel ve kemoterapi popülasyonları

Genel popülasyonda DVT insidansı yaş ve risk faktörlerine göre yıllık yaklaşık 1–2/1000 kişidir (2). Kanser varlığında tahmini yıllık VTE insidansı %0,5'tir (%0,04/ay), bu da riskin 4–7 kat arttığını gösterir. Bazı kanser türlerinde (ör. pankreas) oranlar çok daha yüksektir. Kemoterapi alan hastalarda zamanlama önemlidir: VTE olaylarının büyük kısmı tedavinin ilk 3–6 ayında ortaya çıkar. Çeşitli kohort ve veritabanı analizleri, KT başlangıç döneminde VTE insidansının ayaktan kanser hastalarında bile birkaç ay içinde %5–10 arası olabileceğini göstermiştir; yüksek riskli subgruplarda bu oran daha yüksektir.

Dahası İdiyopatik VTE'li hastaların yaklaşık %10'una sonraki 10 yıl içinde kanser teşhisi konulacaktır (hastaların %75'inden fazlasına ilk yıl içinde teşhis konulacaktır) ki bu çok dikkat çekici bir durumdur (3).

Popülasyon verileri kaynakların metodolojilerine göre değişse de pratik mesaj nettir: aktif kanser + sistemik tedavi kombine olduğunda VTE riski anlamlıdır ve proaktif strateji gerektirir.

3. Kemoterapi ve tromboz: hangi mekanizmalar sorumlu?

Kemoterapiye bağlı tromboz mekanizmaları çok boyutludur ve aşağıdaki yollarla katkı sağlar:

1. **Endotel hasarı ve disfonksiyon:** Sitotoksik ilaçlar (öz. sisplatin, doksorubisin) endotelde oksidatif stres oluşturur; anti-VEGF ajanları vasküler onarımı engeller. Endotel yüzeyinde doku faktörü (TF) ekspresyonu artar, trombomodulin azalır.

2. **Hiperkoagülabilité:** Tümör hücreleri TF ve prokoagülan mikropartiküller salgılar; KT bunları artırıp antikoagülan proteinlerin (ör. antitrombin) düzeyini düşürebilir.

3. **Trombosit aktivasyonu:** Bazı kemoterapiler trombosit fonksiyonunu bozup agregasyon riskini artırır; ayrıca trombositler tümör hücrelerini kaplayıp trombüs oluşumunu kolaylaştırır.

4. **İnflamasyon/immün yanıt:** Sitokin salınımı (IL-6, TNF- α vb.) pıhtılaşma kaskadını uyarır; NET (nötrofil ekstraselüler tuzak) oluşumu trombojenik ortam oluşturur.

5. **Staz:** Immobilizasyon, cerrahi dönemler, pelvik kitlelerin mekanik basısı ve dehidratasyon stazı artırır.

6. **Kateter ilişkili mekanik faktörler:** Santral venöz kateterler (SVK) endotel travmasına ve lokal trombüslere zemin hazırlar.

Bu yolakların kombinasyonu kemoterapi alan hasta gruplarında hem sistemik hem de lokal tromboz riskini yükseltir (4).

4. Kanser türlerine göre risk farklılıkları

Tümör tipi VTE riskini belirleyen en güçlü faktörlerden biridir. Genel olarak yüksek-orta-düşük kategorileri şöyle özetlenebilir:

- **Yüksek risk:** Pankreas, mide/özofagus, beyin (primär), bazı hematolojik maligniteler (myelom talidomid/lenalidomid ile), akciğer (özellikle küçük hücre dışı, metastatik).

- **Orta risk:** Kolorektal, over, mesane, serviks.

- **Düşük risk:** Meme, prostat (hormonoterapi ile risk artabilir), tiroid.

Ayrıca metastatik hastalık, yüksek tümör yükü, cerrahi veya palliative girişimler riski artırır. Tedavi rejimi de önemli: sisplatin içeren protokoller, anti-angienez ajanları, immünoterapi sonrası gelişen inflamasyon ve belirli immünsüpresif kombinasyonlar trombozla ilişkilendirilmiştir (5).

5. Risk değerlendirme: Khorana ve diğer modeller

Klinik uygulamada Khorana skoru en yaygın kullanılan araçtır; kanser tipi, trombosit sayısı, hemoglobin/eritropoietin kullanımı, lökosit sayısı ve BMI içerir. Khorana ≥ 2 genellikle “yüksek risk” kabul edilir ve profilaksi tartışılır (6).

Bununla beraber Khorana’nın hassasiyeti sınırlandırılmıştır; yeni modeller (PROTECHT, ONKOTEV, CATS-model ve biyobelirteç içeren yaklaşımlar) ek bilgi sağlayabilir. D-dimer, P-selektin, trombin-antitrombin kompleksleri gibi biyobelirteçler risk stratifikasyonunda araştırılmaktadır ancak yaygın klinik kullanımları henüz standardize değildir.

Pratik yaklaşım: her KT başlangıcında risk skorlaması + klinik yargı (öykü: önceki VTE, aktif enfeksiyon, kateter, immobillizasyon).

6. Profilaksi: kılavuzlar ve uygulama

Uluslararası kılavuzlar (ASCO, ESMO, NCCN, ITAC, ACCP) genel prensiplerde örtüşür, fakat ayrıntılarda farklılık gösterebilir:

- **Yatan hastalar:** Hastane yatışı süresince farmakolojik profilaksi (LMWH/UFH) önerilir (mobilizasyon azsa).

- **Cerrahi kanser hastaları:** Perioperatif profilaksi (LMWH/UFH) ve yüksek riskli cerrahilerde 4 hafta uzatılmış profilaksi (ör. abdominal/pelvik büyük cerrahiler).

- **Ayaktan kemoterapi alanlar:** Rutin tüm hastalara profilaksi önerilmez. Ancak **Khorana ≥ 2** ve düşük kanama riski olan hastalarda DOAC (apixaban 2.5 mg BID veya rivaroxaban 10 mg QD) veya LMWH profilaksisi düşünülür — AVERT (apixaban) ve CASSINI (rivaroxaban) çalışmalarının bulguları bu yaklaşımı destekler.

- **Santral venöz kateter profilaksisi:** Rutin profilaksi önerilmez; semptomatik veya büyük riskli olgularda değerlendirilir.

Profilaksi seçimi yaparken kanama riski (aktif GI/üriner tümör, trombositopeni, koagulopati), böbrek/karaciğer fonksiyonu, ilaç-ilâç etkileşimleri ve hasta tercihi göz önünde bulundurulmalıdır (7).

7. Farmakolojik seçenekler: profilaksi ve tedavi

7.1 Profilaksi

- **LMWH (enoksaparin 40 mg/qd veya 1 mg/kg bid; profilaktik dozlar yine de hastaya göre değişebilir):** Geleneksel ve güvenilir seçenektir (8).

- **DOAC'lar:** Apixaban 2.5 mg BID (AVERT) (9), rivaroxaban 10 mg QD (CASSINI) (10) çalışma dozlarıdır. DOAC'lar oral kullanım ve enjeksiyon gerektirmemesi avantajı sunar; ancak GI ve üriner kanama riski bazı tümör tiplerinde artmıştır.

7.2 Tedavi (VTE varlığında)

- **İlk seçenekler:** Son yıllarda DOAC'lar (apixaban, edoxaban, rivaroksaban) DMAH ile benzer etkinlik gösterdi (CARAVAGGIO, HOKUSAI-VTE Cancer, SELECT-D). Ancak GI kanserlerde edoxaban/rivaroxaban ile majör kanama riskinin arttığı gözlemlenmiş; apixaban majör kanamada artış göstermeyebilir.

- **DMAH:** Özellikle yüksek kanama riski, kötü emilim, ciddi ilaç etkileşimleri veya renal yetmezlik gibi durumlarda seçilir.

- **Tedavi süresi:** En az 6 ay; aktif kanser veya devam eden kanser tedavisi varsa daha uzun süre (endüstri pratiklerinde “kansere aktif olduğu sürece”) önerilir; karar bireysel değerlendirmeye dayanır.

7.3 Özel durumlar

- **Trombositopeni:** Trombosit $<50\text{k}/\mu\text{L}$ ise antikoagülasyon bırakılmalı; $50\text{--}100\text{k}/\mu\text{L}$ arası, kanama/rekürrens riski tartışılarak doz ayarı yapılır. Gerekirse platelet transfüzyonu ile idame edilebilir.

- **Böbrek yetmezliği:** DOAC doz ayarı veya DMAH seçimi (tinzaparin vs enoksaparin) değerlendirilmelidir.

- **İlaç-ilaç etkileşimleri:** Özellikle P-gp ve CYP3A4 inhibitörleri/indüktörleri DOAC kullanımını etkiler; onkolojik ilaçlarla etkileşim riski değerlendirilmelidir.

8. Tanı: hangi testler, hangi görüntüleme?

Klinik şüphe varsa görüntüleme gereklidir.

- **Alt ekstremité DVT:** Kompresyon doppler ultrasonografi (US) ilk tercih. Tekrarlayan negatif US ve yüksek klinik şüphe varsa 1 hafta sonra yeniden US düşünülür.

- **Pelvik/İliak ven trombozu:** MR venografi veya BT venografi daha duyarlı olabilir.

- **Pulmoner emboli:** BT pulmoner anjiyografi (CTPA) altın standarttır; renal fonksiyon ve kontrast riskleri değerlendirilmelidir.

- **Laboratuvar:** D-dimer düşük duyarlılık gösterir (kanseri hastalarda yalancı pozitif yüksek); negatif D-dimer düşük olasılık durumunu destekleyebilir fakat pozitiflik spesifik değildir (11).

9. Girişimsel/cerrahi yaklaşımlar

- **Kateter-yönlendirmeli tromboliz (CDT):** Genellikle iliofemoral akut DVT’lerde kullanılır; seçilmiş olgularda semptomatik rahatlama sağlar ancak kanama riski yüksektir. Kanser hastalarında hasta seçimi çok dikkatli yapılmalıdır (kısa yaşam beklentisi, yüksek kanama riski kontraendikasyon).

- **Farmakomekanik trombektomi:** Sadece kalbe venöz dönüşüm bozulduğu durumlarda, trombolitik ajanlarla mekanik cihaz kombinasyonu; bazı vakalarda hızla rekanalizasyon sağlar.

- **IVC filtreleri:** Antikoagölasyon kontrendike veya tekrarlayan PE riski yüksek hastalarda kısa süreli tercih edilebilir; geri alınabilir filtrelerin önce tercih edilmesi ve mümkün olan en kısa sürede çıkarılması önerilir. Uzun dönem filtreler tromboz riskini artırabilir.

10. Özel klinik senaryolar ve yönetim önerileri

10.1 Santral venöz kateter (SVK) ilişkili tromboz

- Semptomatik SVK trombozu saptandığında antikoagölasyon başlanır; kateterin çıkarılmasına karar, infeksiyon, kateter işlevi ve tedavi gereksinimlerine göre verilir. Rutin profilaksi önerilmez.

10.2 Cerrahi dönemde yönetim

- Cerrahi öncesi antikoagölasyonun kesilmesi, postoperatif erken profilaksi ve riskli olgularda erken ambülasyonu sağlama önemlidir. Büyük onkolojik cerrahilerde 4-hafta uzatılmış profilaksi düşünülmelidir (12).

10.3 Trombositopenik hastalar

- Trombosit $<50\text{k}/\mu\text{L}$ 'te antikoagölasyon genelde kontrendikedir; yine de hayatı tehdit eden VTE durumunda platelet transfüzyonuyla birlikte antikoagölasyon gerekebilir. Bu tür vakalar pedagojik disiplinler arası karar gerektirir.

10.4 İmmünoterapi alan hastalar

- İmmünoterapilerle ilişkilendirilen inflamasyon, vaskülit ve tromboz riski tartışılmaktadır; immünoterapiye bağlı otoimmün yan etkiler de antikoagölasyon kararlarını zorlaştırabilir.

11. Hasta eğitimi, izlem ve kalite göstergeleri

Hasta eğitimi: DVT belirtileri (bacak şişliği, ağrı, kızamıklık), PE belirtileri (ani dispne, göğüs ağrısı, senkop) öğretilmeli; antikoagölasyonun amaçları ve olası kanama belirtileri anlatılmalıdır. İzlem: renal fonksiyon, trombosit, tam kan sayımı ve ilaç etkileşimleri düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir.

Kalite göstergeleri: her KT başlangıcında risk skorlamasının yapıp belgelenmesi; yüksek riske sahip hastaların profilaksi oranı; VTE sonrası antikoagölasyon başlama süresi; kanama komplikasyonları takip edilmelidir.

12. Önemli çıkarımlar:

- DOAC'ların etkinliği pek çok randomize çalışmada DMAH ile karşılaştırılmış ve non-inferiority (ya da eşdeğerlik) gösterilmiştir; apixaban

çalışmaları majör kanama artışı göstermemiştir ancak edoxaban/rivaroxaban bazı GI kanser altgruplarında artmış major kanama göstermiştir.

- AVERT ve CASSINI çalışmaları, Khorana ≥ 2 ayaktan KT hastalarında primer profilaksinin VTE olaylarını azalttığını ama kanama riskini artırdığını göstermiştir; fayda/zarar değerlendirmesi hasta bazında yapılmalıdır.
- Biyobelirteç temelli risk modelleri umut vaat etmekle birlikte henüz yaygın klinik uygulama için standardize edilmemiştir.
- Multidisipliner karar (onkolog + hematolog + radyolog) yüksek riskli veya karışık durumlar için önerilir (13).

13. Tartışma — araştırma ihtiyacı ve klinik çıkarımlar

Mevcut kılavuzlar ve randomize çalışmalar DVT yönetiminde net bir gelişme sağlamış olsa da hala açık sorular mevcuttur: biyobelirteçlerin rolü, optimal profilaksi süresi, immünoterapi ile ilişkili risklerin mekanistik ayrıntıları, yüksek kanama riski taşıyan GI kanserlerinde DOAC kullanımı gibi. Ayrıca gerçek dünya verileri randomize çalışmalardan farklı sonuçlar verebilmektedir; bu nedenle kendi hasta popülasyonunuzda protokoller ve kayıt sistemleri oluşturmak faydalıdır.

14. Özet öneriler — klinik uygulama için (Pratik algoritma)

1. **Her kemoterapi başlangıcında risk değerlendirmesi:** Khorana skoru hesapla; skor ≥ 2 ise profilaksi düşün.
2. **Profilaksi seçimi:** Düşük kanama riski, iyi renal fonksiyon ve ilaç etkileşimleri yönünden uygun hastalarda DOAC (apixaban veya rivaroxaban) tercih edilebilir; GI/üriner tümör, ciddi trombositopeni veya yüksek kanama riski varsa DMAH tercih et.
3. **Tedavi:** DVT saptandığında antikoagülasyona hemen başla (DOAC veya DMAH); en az 6 ay sürdür, aktif kanser varsa uzat.
4. **Özel durumları multidisipliner tartış:** SVK ilişkili DVT, trombositopeni, böbrek yetmezliği, cerrahi hastalar.
5. **Hastayı eğit ve izle:** Kanama ve tromboz semptomlarını öğret, laboratuvar kontrollerini planla.
6. **Kayıt tut ve kaliteyi ölç:** VTE insidansı, profilaksi uygulama oranı, komplikasyonları takip et.

7. Referanslar:

1. Heit, J. A., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., Petterson, T. M., O'Fallon, W. M., & Melton, L. J. (2000). Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine*, 160(6), 809-815.
2. Oger, E., & EPI-GETBO study group. (2000). Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thrombosis and haemostasis*, 83(05), 657-660.
3. Lee, A. Y. (2003). Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thrombosis research*, 110(4), 167-172.
4. Haddad, T. C., & Greeno, E. W. (2006). Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis research*, 118(5), 555-568.
5. Lee, A. Y., & Levine, M. N. (2003). Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*, 107(23_suppl_1), I-17.
6. Mulder, F. I., Candeloro, M., Kamphuisen, P. W., Di Nisio, M., Bossuyt, P. M., Guman, N., ... & van Es, N. (2019). The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *haematologica*, 104(6), 1277.
7. Lyman, G. H., Khorana, A. A., Falanga, A., Clarke-Pearson, D., Flowers, C., Jahanzeb, M., ... & Francis, C. W. (2007). American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *Journal of clinical oncology*, 25(34), 5490-5505.
8. Key, N. S., Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Bohlke, K., Lee, A. Y., Arcelus, J. I., ... & Falanga, A. (2020). Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 38(5), 496-520.
9. Kimpton, M., Wells, P. S., & Carrier, M. (2018). Apixaban for the prevention of venous thromboembolism in high-risk ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: rationale and design of the AVERT trial. *Thrombosis Research*, 164, S124-S129.
10. Khorana, A. A., Vadhan-Raj, S., Kuderer, N. M., Wun, T., Liebman, H., Soff, G., ... & Lyman, G. H. (2017). Rivaroxaban for preventing venous thromboembolism in high-risk ambulatory patients with cancer: rationale and design of the CASSINI trial. *Thrombosis and haemostasis*, 117(11), 2135-2145.
11. Pulivarthi, S., & Gurram, M. K. (2014). Effectiveness of d-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. *North American journal of medical sciences*, 6(10), 491.

12. Key, N. S., Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Bohlke, K., Lee, A. Y., Arcelus, J. I., ... & Falanga, A. (2020). Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 38(5), 496-520.
13. Benzidia, I., Crichi, B., Montlahuc, C., Rafii, H., N'Dour, A., Sebuhyan, M., ... & Farge, D. (2022). Effectiveness of a multidisciplinary care program for the management of venous thromboembolism in cancer patients: a pilot study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 53(2), 417-424.

BÖLÜM 46

Akut Tonsillit

Mehmet Beler¹

¹ Uzm.. Dr., Fethi Sekin Şehir Hastanesi , Orcid: 0000-0003-0690-5866

TANIM

Tonsillit, orofarenksteiki tonsiller dokunun, özellikle de palatin tonsillerin inflamasyonu olarak tanımlanır [1].

En yüksek görülme sıklığı 6–12 yaş arasındaki okul çağındaki çocuklarda bildirilmekle birlikte, her yaşta ortaya çıkabilir [1–3].

A.HASTALIK ÖYKÜSÜ [1,3,4]

- Boğaz ağrısı, yutkunma sırasında ağrı (odinofaji) veya yutma güçlüğü
- Ateş
- Boyunda ağrılı şişlik
- Genel durum bozukluğu ile ilişkili belirtiler (örneğin halsizlik, yorgunluk)

B. HAZIRLAYICI FAKTÖRLER

• Viral enfeksiyonlar tonsillit gelişiminde en sık görülen hazırlayıcı faktör olup özellikle çocuklarda daha yaygındır [1,2,5].

– Bu bağlamda adenovirüs ve enterovirüs gibi virüsler sık karşılaşılan etkenlerdir

• Diğer virüsler arasında influenza, parainfluenza, herpes simpleks virüs tip 1, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), Epstein–Barr virüs (EBV) ve rinovirüs yer alabilir.

- Bakteriyel enfeksiyon

– Yetişkinlerde daha sık görülür ve çoğu zaman bir viral enfeksiyonu takiben ortaya çıkabilir [1,7].

– Enfeksiyon tek bir bakteri ile olabileceği gibi, vücudun doğal florasıyla birlikte birden fazla etkenin rol oynadığı polimikrobiyal bir tablo şeklinde de gelişebilir [1,3].

– En yaygın etkenler arasında Streptococcus türleri [özellikle Streptococcus pyogenes veya Grup A beta-hemolitik streptokok (GABHS)] ile Staphylococcus türleri bulunur [1–3,5,6].

– Bulaş çoğunlukla GABHS tonsilliti olan bireylerden yayılan damlacıklar aracılığıyla gerçekleşir [2].

– Diğer olası bakteriyel etkenler arasında koagülaz pozitif stafilokoklar, pnömokoklar, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis ve Corynebacterium diphtheriae yer almaktadır [1–3,7].

- Hafif olgularda:

→ Farenks ve tonsillerde hafif düzeyde kızarıklık veya şişlik görülür.

→ Tonsiller üzerinde hafif eksüda veya tıkaçlar bulunabilir.

• Klinik Skor 1 — Orta düzeyde klinik tablo:

→ Günlük yaşam aktivitelerinde etkilenme vardır ancak genel olarak tolere edilebilir durumdadır.

→ Yutma yetisi korunmakla birlikte boğaz ağrısı mevcuttur.

→ Ateş genellikle 37.6–38.5 °C arasındadır.

→ Farenks ve tonsillerde orta derecede kızarıklık veya şişlik bulunur.

Tonsillerde yaygın olmayan, dağınık yerleşimli eksüda odakları görülebilir.

• Klinik Skor 2 — Şiddetli klinik tablo:

▪ Günlük aktivitelerde belirgin bozulma vardır (örneğin işe ya da okula gidememe).

▪ Yutma belirgin şekilde ağırlıdır.

▪ Ateş genellikle 38.6 °C'nin üzerindedir.

▪ Farenks ve tonsillerde belirgin kızarıklık ile şişlik izlenir.

▪ Eksüda tonsillerin büyük bölümünü veya tamamını kaplayabilir.

C. FİZİK MUAYENE

• Büyümüş ve inflamasyon göstermiş tonsiller, eksüda olsun ya da olmasın, akut tonsillitin tipik bulgularıdır [1].

• Tonsil büyüklüğünü değerlendirmede en sık kullanılan yöntemlerden biri Brodsky Tonsil Derecelendirme Sistemidir [8]:

– Grade 0: Tonsiller tamamen tonsil çukurunun içinde yer alır.

– Grade 1: Tonsiller tonsil çukurunun hemen dışındadır ve orofarengeal alanın %25'inden daha azını kaplar.

– Grade 2: Orofarengeal boşluğun yaklaşık %26–50'si tonsiller tarafından doldurulur.

– Grade 3: Orofarengeal alanın %51–75'i tonsiller tarafından işgal edilir.

– Grade 4: Tonsiller orofarenksin %75'inden fazlasını kaplar.

• Enfeksiyonun muhtemel nedenini değerlendirmek ve antibiyotik kullanımına karar vermek için klinik bir skor sistemi kullanılabilir [7].

– Klinik Skor 0 (hafif tablo):

- Günlük yaşam aktivitelerinde çok az etkileme vardır.
- Hafif boğaz ağrısı veya hafif yutma güçlüğü görülebilir.
- Ateş genellikle 37.5 °C'nin altındadır.
- Farenks ve tonsillerde hafif derecede kızarıklık veya şişlik görülebilir.
- Tonsiller üzerinde hafif eksüda veya tıkaçlar bulunabilir.
- Klinik Skor 1 (orta düzey tablo):
 - Günlük aktivitelerde etkilenme vardır ancak genel olarak sürdürülebilir durumdadır.
- Yutma fonksiyonu korunmakla birlikte boğaz ağrısı mevcuttur.
 - Ateş genellikle 37.6–38.5 °C arasındadır.
 - Farenks ve tonsillerde orta şiddette kızarıklık veya şişlik vardır.
 - Tonsiller üzerinde yer yer dağınık eksüda odakları görülebilir.
- Klinik Skor 2 (şiddetli tablo):
 - Günlük yaşam aktivitelerinde belirgin bozulma olur (örneğin işe ya da okula gidememe).
 - Yutma belirgin şekilde ağırlıdır.
 - Ateş 38.6 °C'nin üzerindedir.
 - Farenks ve tonsillerde belirgin kızarıklık ve şişlik gözlenir.
 - Eksüda tonsillerin büyük kısmını veya tamamını kaplayabilir.
 - Hafif vakalar antibiyotik kullanılsa da kullanılsa da kendiliğinden düzelebilir.
 - Orta ve şiddetli vakalar ise genellikle antibiyotik tedavisine yanıt vererek klinik iyileşme gösterir.
 - Diğer fizik muayene bulguları [1,2,9]:
 - Cocksackie virüsü enfeksiyonlarında
 - Orofarenks, avuç içi ve ayak tabanlarında veziküller görülebilir.
 - Corynebacterium diphtheriae enfeksiyonunda
 - Tonsiller ve çevredeki orofarenkste kalın, gri renkte eksüdatif bir membran oluşumu dikkati çeker [1].
 - Epstein–Barr virüsü (EBV) ile ilişkili enfeksiyöz mononükleoz durumunda

→ Tonsillofarenjit, ateş ve hassas servikal lenfadenopati (zaman zaman yaygın lenfadenopati) görülebilir.

D. İNCELEMELER

• Orofaringeal sürüntü [2–5,10]

– Erişkinlerde **Centor skoru**, 3 yaş ve üzerindeki çocuklarda ise **McIsaac skoru** temel alınarak endikasyon belirlenir (Tablo 1 ve Tablo 2).

– Bu test, GABHS tonsillit olasılığını belirlemede yardımcıdır.

– Centor veya McIsaac skorunun 3 ve üzerinde olması bakteriyel etiyolojiyi düşündürür.

– Hızlı sonuç almak gerektiğinde şu yöntemlerden biri tercih edilebilir:

→ GABHS hızlı testi [hızlı antijen tespit testi (RADT)]

→ Orofaringeal sürüntüden gece boyunca inkübasyon ile kültür

– Bununla birlikte, asemptomatik bireylerin yaklaşık %40’ında GABHS pozitifliği görülebileceği için, rutin tarama testi olarak önerilmez.

Tablo1. Centor skoru ve boğaz sürüntü kültüründe GABHS pozitifliğinin buna bağlı olasılığı

Belirti	Skor
Vücut sıcaklığı >38 °C	1
Öksürük yok	1
Şişmiş boyun lenf düğümleri	1
Bademcik şişmesi ± eksüdat	1
Toplam puan	Sürüntüde GABHS kanıtı olasılığı (%)
0	2.5
1	6–7
2	15
3	30–35
4	50–60

Tablo2. McIsaac skoru (değiştirilmiş Centor skoru) ve boğaz sürüntü kültüründe GABHS pozitifliğinin buna karşılık gelen olasılığı

Belirti	Skor
Vücut sıcaklığı > 38 °C	1
Öksürük yok	1
Şişmiş boyun lenf düğümleri	1
Bademcik şişmesi ± eksüdat	1
Yaş (yıl)	
3–14	1
15–44	0
≥45	-1
Toplam puan	Sürüntüde GABHS kanıtı olasılığı (%)
-1 veya 0	1

1	10
2	17
3	35
4 veya 5	50

- Kan tetkikleri [2,7]

- GABHS tonsillit tanısı için genellikle düşük duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.

- C-reaktif protein (CRP)

- CRP'nin 35 mg/L altında olması GABHS olasılığını düşürür; 35 mg/L üzerinde olması ise bakteriyel enfeksiyon ihtimalini artırır.

- CRP düzeyi klinik şiddet ile paralellik gösterebilir ve Streptococcus pyogenes enfeksiyonunu destekleyici bir bulgu olabilir.

- Lökosit sayısı (WBC) [2]

- Enfeksiyöz mononükleoz (EBV) lökositoz ve lenfositoz ile seyredebilir.

- GABHS enfeksiyonunda lökositozla birlikte nötrofili görülebilir.

- Antistreptolizin-O (ASO) ve diğer streptokokal antikor titreleri akut dönemde çok sınırlı tanısal değer taşır [2].

E. KOMPLİKASYONLAR

- Peritonsiller apse [3,9,11]

- Ağız açmada zorlanma veya açılmama (trismus)

- Boğuk, patates ağız şeklinde tarif edilen ses tonu

- Tek taraflı tonsil şişliği ve peritonsiller bölgenin belirgin kabarıklığı

- Uvulanın karşı tarafa doğru deviasyonu

- Parafarengeal apse [9]

- Boyun hareketlerinde kısıtlılık

- Tortikollis gelişimi

- Hassas ve sert karakterde boyun şişliği

- Tonsilin arka tarafına doğru uzanan şişlik

- Mediastinit [9,12,13]

- Enfeksiyonun parafarengeal veya retrofarengeal alandan mediasten boşluğuna yayılması sonucu gelişebilir.

– Ateş, plöritik göğüs ağrısı, solunum sıkıntısı veya dispne ile kendini gösterebilir.

- Lemierre hastalığı

– Orofaringeal enfeksiyonun internal juguler vende tromboza neden olması ve septik embolilerin gelişmesi ile karakterizedir [14].

- Kızıl (scarlet fever) ve akut romatizmal ateş [2,14]

- Akut glomerülonefrit [14]

- Enfeksiyöz mononükleozda dalak rüptürü riski [9]

– Nadirdir; sol üst kadranda başlayan ve sol omza yayılan ağrı (Kehr belirtisi) ile ortaya çıkabilir.

– Rüptür riskini azaltmak için 4–6 hafta boyunca yorucu fiziksel aktivitelerden kaçınılmalıdır.

- Rekürren tonsillit (yaklaşık %70.3 oranında görülür) [3]

F. TEDAVİ VE YÖNETİM

Amaçlar [2,11]

- Semptomların kontrol altına alınması

- Destekleyici bakımın sağlanması (örneğin yeterli sıvı alımı)

- Komplikasyonların gelişiminin önlenmesi

- Okul veya iş gücü kaybının azaltılması

- Hastanın yaşam kalitesinin artırılması

Analjezikler [4]

- Oral parasetamol

– Erişkin: Gereklikçe her 4–6 saatte 500–1000 mg

→ Günlük en fazla 4000 mg olacak şekilde, 5–7 gün kullanılabilir.

– Çocuk: Gereklikçe her 4–6 saatte 15 mg/kg

→ Günlük maksimum 4 doz olacak şekilde, 5–7 gün uygulanabilir.

- Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ)

– Dehidratasyon riski olan hastalarda, potansiyel nefrotoksisite nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

– Oral ibuprofen (maksimum kullanım süresi: 10 gün)

→ Erişkin:

- Standart tablet veya kapsül: 200–400 mg, 4–6 saatte bir
- Modifiye salınlımlı tablet/kapsül: Günde tek doz olarak 1.6 g'a kadar
- Günlük maksimum doz: 2.4 g (2 bölünmüş doz hâlinde)

→ Çocuk (≥ 6 ay):

- 4–10 mg/kg, 6–8 saatte bir
- Tek doz maksimum 400 mg veya günlük maksimum 40 mg/kg

→ 12 yaş ve üzeri: Erişkin dozları uygulanabilir.

– Oral diklofenak (5–7 gün)

→ Erişkin:

- Standart tablet: Gün içinde 2–3 kez 50 mg
- Asit form kapsül: Günde 3 kez 18–35 mg
- Potasyum tuzu kapsül: Günde 4 kez 25 mg
- Gecikmiş salınlımlı tablet: Toplam 75–150 mg/gün (2–3 bölünmüş doz)

→ Çocuk:

- 14 yaş üzeri: Günde 3 kez 5 mg veya günde 2 kez 50 mg
- 9 yaş ve üzeri ve ≥ 35 kg için (gecikmiş salınlımlı tablet): Günde 3 bölünmüş doz hâlinde 2 mg/kg

• Opioidler

– Havayolu açıklığında risk veya daralma şüphesi varsa dikkatle kullanılmalıdır.

– Oral tramadol (3–5 gün süreyle):

→ Erişkin:

- Gereklikçe 4–6 saatte bir 50–100 mg (günlük maksimum 400 mg).
- 12 saatlik modifiye salınlımlı kapsül formunda: Günde 2 kez 50–100 mg (günlük maksimum 400 mg).
- 24 saatlik modifiye salınlımlı tablet veya kapsül formunda: Günde tek doz 100–150 mg (günlük maksimum 300–400 mg).

→ Sıvı form (şurup) erişkin dozu:

- Gereklikçe 1.5–3 saatte bir 15 mL uygulanabilir.

Çocuk (≥ 6 yaş):

5–15 mL, gerektiğinde 1.5–3 saatte bir uygulanabilir.

– Benzydamin hidroklorür (sprey formu)

→ Çocuk (≥ 12 yaş):

Erişkin dozlarıyla aynı şekilde uygulanabilir.

– Böbrek yetmezliği:

→ Tramadol dozu, Tablo 3’te belirtilen böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır.

• Topikal ağız/boğaz spreyleri [4]

– Klorheksidin diglukonat

→ Erişkin:

▪ %0.2 sprey formu: Günde iki kez uygulanır (her uygulamada en fazla 12 püskürtme).

▪ %0.2 çözelti: Ağız yaklaşık 1 dakika süreyle 10 mL çözelti ile günde iki kez çalkalanır.

→ Çocuk (≥ 12 yaş):

▪ Erişkin dozu ile aynıdır.

– Benzydamin hidroklorür (gargara)

→ Sulandırılmadan 30 saniye boyunca gargara yapılır veya ağız çalkalanır.

→ Kullanım süresi 7 günü geçmemelidir.

Gerektiğinde 1.5–3 saatte bir uygulanabilir (maksimum kullanım süresi: 7 gün).

→ Erişkin ve 12 yaş üzeri çocuklar: 2–4 püskürtme şeklinde kullanılabilir.

→ Çocuklar (6–12 yaş): 2 püskürtme uygulanır.

Tablo3. Akut tonsillit tedavisinde tramadol tedavisi için böbrek ayarlaması

Kreatinin klirensi (mL/dak)	Dozaj
<10	Tavsiye edilmez
<30	Sadece hızlı salımlı formu kullanın (uzatılmış salımlı form önerilmez) - doz aralığını 12 saate çıkarın; maksimum: günde 200 mg

Antibiyotik Tedavisi

– Klinik olarak doğrulanmış bir skor sistemi (örneğin Centor veya McIsaac) antibiyotik başlanmasına yönelik karar sürecine rehberlik etmelidir [7].

- GABHS için birinci basamak tedavi penisilindir [4].

3–14 yaş arası çocuklarda [2]:

- Oral penisilin V:

250 mg, günde 2–3 kez ağızdan verilir

(veya günlük toplam 50 mg/kg, 3–4 doza bölünerek), tedavi süresi 10 gündür.

- Oral fenoksimetilpenisilin–benzatin formu:

Günlük toplam 50 mg/kg, 2–4 doza bölünerek 10 gün süreyle uygulanır.

→ Penisilin kontrendike olduğunda

(örneğin alerji durumunda):

- Eritromisin-estolat:

Günlük toplam 40 mg/kg, 2 doza bölünerek 10 gün kullanılır.

Oral prednizolon 60 mg (tek doz)

- Çocuklar için

Oral deksametazon 0,6 mg/kg/gün (maksimum 10 mg)

Oral penisilin V—250 mg günde 4 kez veya 500 mg günde iki kez, 10 gün boyunca → Penisilin kontrendike olduğundab(örneğin alerji)

Eritromisin-estolat—250–500 mg/gün günde 4 kez, 10 gün boyunca (klaritromisin kullanılıyorsa sadece 5 gün) VEYA

▪ Birinci kuşak sefalosporin (sefadroksil)—1–2 g/gün, 10 gün boyunca günde bir veya iki kez

• Beta-laktamaz kapsamını değerlendirin (direnç şüphesi varsa veya belgelenmişse) [3] – Oral amoksisilin/klavulanat (7–14 gün)

→ Erişkin:

250 mg/125 mg günde üç kez,

ya da 500 mg/125 mg günde üç kez,

ya da 875 mg/125 mg günde iki kez kullanılabilir.

→ Çocuk (≤ 6 yaş ve < 40 kg):

Günlük toplam 20–60 mg/5–15 mg/kg, 3 doza bölünerek uygulanır;
≥40 kg olan çocuklarda erişkin dozları kullanılabilir.

– Oral ampisilin + sulbaktam (Unasyn, 7–14 gün):

Genellikle intravenöz yolla uygulanmakla birlikte oral formlar da mevcuttur.

→ Erişkin ve ≥30 kg çocuklar:

Günde iki kez 375–750 mg.

→ <30 kg çocuklar:

Günlük toplam 25–50 mg/kg, 2 doza bölünerek verilir.

• Ağızdan beslenmesi yetersiz olan hastalarda intravenöz tedavi tercih edilmelidir [4].

• Tekrarlayan tonsillit olgularında şu seçenekler değerlendirilir [11]:

– Oral klindamisin

→ Erişkin: Her 6 saatte bir 150–300 mg

→ <12 yaş çocuklar: Her 8 saatte bir 7 mg/kg

→ Tedavi süresi: En az 10 gün olmalıdır; bu süre romatizmal ateş veya glomerülo nefrit gibi komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

– Oral amoksisilin/klavulanat

→ Yukarıda belirtilen dozlar kullanılabilir.

• EBV enfeksiyonu şüphesinde ampisilin içeren antibiyotiklerden (örneğin amoksisilin, ko-amoksiklav) kaçınılmalıdır; çünkü makülopapüler döküntü gelişme riski yüksektir [9].

Tonsillektomi

• Tonsillektomi kararının verilmesinde aşağıdaki dört temel kriter dikkate alınmalıdır [11,15,16]:

– Görülme sıklığı

→ Son 1 yıl içinde en az 7 atak, VEYA

→ Son 2 yıl içinde yılda en az 5 atak, VEYA

→ Son 3 yıl içinde yılda en az 3 atak olması

– Klinik özellikler

→ Ateşin 38.3 °C ve üzerinde olması

→ Servikal lenfadenopati (2 cm’den büyük veya hassas lenf düğümleri)

→ Tonsiller veya faringeal eksüda varlığı

→ GABHS için boğaz sürüntü kültürünün pozitif olması

– Tedavi

→ Her atağın uygun antibiyotikle tedavi edilmiş olması gerekir.

– Belgeleme

→ Her tonsillit atağının klinik kayıtlarda düzenli şekilde yer alması önemlidir.

• Hafif ya da daha az şiddetli boğaz enfeksiyonlarında tonsillektomi önerilmez [17].

G. SEVK GEREKTİREN DURUMLAR [4,9,11,14,16]

• Komplikasyon şüphesi veya doğrulanmış komplikasyonların varlığı [9,14]

• Farklı bir hastalık olasılığı (örneğin epiglottit, supraglottit)

• Ağızdan beslenememe ya da dehidratasyonu düşündüren klinik bulgular

• Havayolu açıklığı ile ilgili risk oluşturan ve ileri değerlendirme gerektiren durumlar

• Oral tedaviye yetersiz klinik yanıt

• Hastanın tonsillektomi kriterlerini karşılaması

Korunma [11]

• Akut enfeksiyonu olan kişilerle yakın temastan kaçınılmalıdır.

• Koruyucu bir yaklaşım olarak pnömokok aşısı uygulanması değerlendirilebilir.

References

1. Sidell D, Shapiro NL. Acute tonsillitis. Infect Disorders Drug Targets. 2012;12(4):271–6. [https:// doi.org/10.2174/187152612801319230](https://doi.org/10.2174/187152612801319230).
2. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:973–87.
3. Vijayashree MS, Viswanatha B, Sambamurthy

4. BN. Clinical and bacteriological study of acute tonsillitis. *IOSR J Dent Med Sci.* 2014;13(1):37–43.
5. Bird JH, Biggs TC, King EV. Controversies in the management of acute tonsillitis: an evidence-based review. *Clin Otolaryngol.* 2014;39(6):368–74.
6. Loganathan A, Arumainathan UD, Raman
7. R. Comparative study of bacteriology in recurrent tonsillitis among children and adults. *Singapore Med J.* 2006;47(4):271.
8. Ughasoro MD, Akpeh JO, Echendu N, Mgbachi NG, Okpala S, Amah L, Okolo OH, Udem N. The profile of microorganisms that associate with acute tonsillitis in children and their antibiotics sensitivity pattern in Nigeria. *Sci Rep.* 2021;11(1):20084.
9. Suzumoto M, Hotomi M, Billal DS, Fujihara K, Harabuchi Y, Yamanaka N. A scoring system for management of acute pharyngo-tonsillitis in adults. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36(3):314–20.
10. Ng SK, Lee DL, Li AM, Wing YK, Tong
11. MC. Reproducibility of clinical grading of tonsillar size. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(2):159–62.
12. Bartlett A, Bola S, Williams R. Acute tonsillitis and its complications: an overview. *J R Naval Med Serv.* 2015;101(1):69.
13. Hsieh TH, Chen PY, Huang FL, Wang JD, Wang LC, Lin HK, Lin HC, Hsieh HY, Yu MK, Chang CF, Chuang TY. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(5):328–32.
14. Alasmari NS, Bamashmous RO, Alshuwaykan RM, Alahmari MA, Alshahrani AA, Alqarni SA, Alhadlag
15. AS, Alotaibi FA, Alassiri AS, Alnaji AA, Alamri SO. Causes and treatment of tonsillitis. *Egypt J Hosp Med.* 2017;69(8):2975–80.
16. Kiernan PD, Hernandez A, Byrne WD, Bloom R, Dickey B, Hetrick V, Graling P, Vaughan B. Descending cervical mediastinitis. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(5):1483–8.
17. Islam A, Oko M. Cervical necrotising fasciitis and descending mediastinitis secondary to unilateral tonsillitis: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2(1):1–5.
18. Anderson J, Paterek E. Tonsillitis. StatPearls Publishing LLC; 2023.
19. Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD001802.

20. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, Colborn DK, Bernard BS, Taylor FH, Rogers KD, Schwarzbach RH, Stool SE, Friday GA, Smith IH. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children: results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med*. 1984;310(11):674–83.
21. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics*. 2002;110(1):7–15.

BÖLÜM 47

İnsomnia

Mehmet Beler¹

¹ Uzm.. Dr., Fethi Sekin Şehir Hastanesi , Orcid: 0000-0003-0690-5866

GİRİŞ

İnsomnia, uyku için yeterli zaman ve uygun koşullar olmasına rağmen uykuya dalmada güçlük, uykuyu sürdürmede zorlanma, sabah çok erken uyanma veya dinlendirici olmayan uyku ile karakterize bir durumdur ve sıklıkla gündüz işlevselliğinde bozulma ile birlikte görülür [1–4]. Tek başına uyku bozukluklarının varlığı, her zaman insomnia olarak sınıflandırılmaz [5]. Uykuya ilişkin bazı sorunlar yaygın olmakla birlikte, bu bireylerin bir kısmı gündüz saatlerinde yeterli düzeyde işlev göstermeye devam edebilir. İnsomnia, tıbbi veya psikiyatrik başka hastalıklarla birlikte de ortaya çıkabilir ve bu durum eşlik eden tablolarla bağlantılı olarak daha karmaşık bir seyir gösterebilir [5].

A. SINIFLANDIRMA

Akut ve kronik insomnia arasında ayrım yapılır [3,5,6].

Akut insomnia,

3 aydan kısa süre devam eden belirtilerle tanımlanır,

Genellikle ani gelişen bir stres etkenine yanıt olarak ortaya çıkar,

Bireyin uygunsuz başa çıkma davranışları geliştirmesi durumunda kronik insomniaya dönüşme riski bulunur.

Kronik insomnia ise,

Belirtilerin haftada en az üç gece görülmesi ve 3 aydan uzun sürmesi ile tanımlanır,

Sıklıkla nüks etme olasılığı yüksek bir seyir gösterir.

Ayrıca insomnia; uykuya dalma güçlüğü (sleep-onset insomnia) ve uykuyu sürdürme güçlüğü (sleep-maintenance insomnia) şeklinde de sınıflandırılabilir.

Sleep-onset insomnia, bazen gecikmiş uyku fazı sendromu ile ilişkili olabilir.

Sleep-maintenance insomnia ise uykuyu devam ettirmede zorluk ile karakterizedir ve genellikle erken uyanma ile birlikte görülür.

İnsomnia, **primer (idiopatik)** ve **sekonder** olmak üzere iki ana grupta değerlendirilebilir [7].

Primer insomnia,

Psikofizyolojik insomnia,

İdiopatik insomnia,

Paradoksal insomnia gibi alt tipleri kapsar ve doğrudan başka bir hastalığa bağlı olmaksızın ortaya çıkar.

Sekonder insomnia ise,

Altta yatan tıbbi,

Psikiyatrik

veya başka bir klinik durumun sonucu olarak gelişir ve bu nedenle ortaya çıkan uyku sorunu ikincil nitelik taşır.

B. NEDENLER VE RİSK FAKTÖRLERİ

3P davranış modeli, akut insomnianın zaman içinde kronik bir hâl almasını açıklamada sık kullanılan bir çerçevedir [8].

Hazırlayıcı (predisposing) faktörler, bireyin insomnia geliştirmeye yatkın olmasına neden olur. Bunlara genetik özellikler, anksiyete gibi kişilik özellikleri ve bilişsel aşırı uyarılmışlık örnek verilebilir.

Başlatıcı (precipitating) faktörler, akut insomnia atağını tetikleyebilir. Tıbbi veya psikiyatrik hastalıklar ve ani gelişen stresörler bu gruba girer.

Sürdürücü (perpetuating) faktörler, akut insomnia tablosunun kronikleşmesine katkıda bulunur İlk uyku sorunlarına karşı geliştirilen uygunsuz davranışsal ve bilişsel yanıtlar, kronik insomnia sürecini besleyen en önemli mekanizmalardır.

İnsomnia, ayrıca primer uyku bozukluklarının bir belirtisi olarak da ortaya çıkabilir [6]. Bu bozukluklar arasında:

Obstrüktif uyku apnesi (OSA)

Huzursuz bacak sendromu (RLS)

Uykuda periyodik hareket bozukluğu (PLMS)

Narkolepsi

Sirkadiyen ritim bozuklukları yer almaktadır.

İnsomnia, çeşitli altta yatan tıbbi durumlarla da ilişkili olabilir [2,6]:

Solunum sistemi hastalıkları: astım, KOAH

Kardiyovasküler hastalıklar: konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı

Gastrointestinal sorunlar: gastroözofageal reflü (GERD)

Endokrin hastalıklar: tiroid fonksiyon bozuklukları, diyabet, menopoz

Nörolojik hastalıklar: Alzheimer ve diğer nörodejeneratif durumlar, nöromüsküler hastalıklar, travmatik beyin hasarı, inme, kronik ağrı sendromları, kronik yorgunluk

Ürogenital sistem bozuklukları: üriner inkontinans

Bazı **ilaçlar** insomnia gelişimine katkıda bulunabilir veya mevcut uyku sorunlarını kötüleştirebilir [2].

Antidepresanlar:

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar)

Serotonin–norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar)

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler)

Adrenerjik agonistler veya antagonist etkili ilaçlar: salbutamol, deksamfetamin, metilfenidat

Benzodiazepin kesilmesi sonrası uyku bozukluğu

Opioid kesilme sendromu

Kortikosteroidler

Uyarıcılar: psödoefedrin ve fenilefrin gibi ilaçlar

Alkol bağımlılığı

Kenevir kullanımına bağlı tolerans

Alkol veya cannabis bırakma süreçleri

uyku düzenini bozarak insomniaya neden olabilir [6].

Günlük yaşamda önemli stres kaynakları (sağlık sorunları, aile içi problemler, iş veya okul ile ilgili stres) uyku düzenini olumsuz etkileyebilir [2,6].

Bazı **uyumsuz davranışlar**, insomnianın başlamasına veya sürmesine katkıda bulunur:

Gün içinde uzun süreli uyuma

Yatakta gereğinden fazla zaman geçirme

Uyku ile ilgili olumsuz ve kaygı artırıcı düşünceler

Uygun olmayan başa çıkma yöntemleri

Uyku hijyenine yetersiz uyum da önemli bir rol oynar:

Akşam geç saatlerde kafeinli içecek tüketimi

Geç saatte fiziksel egzersiz veya duygusal olarak uyarıcı aktiviteler

Düzensiz uyku–uyanıklık programı

Diyetle ilişkili faktörler de insomnia riskini artırabilir [2,6]. Bunlar arasında:

Kahve, siyah çay

Enerji içecekleri, enerji jelleri/shot'ları

Elektrolit içecekleri

Protein içecekleri ve öğün yerine geçen sporcu ürünleri

C. KORUNMA

Uygun uyku hijyeni, halihazırda belirgin bir uyku sorunu olmayan bireylerde genel uyku kalitesini artırabilir ve **akut insomnianın kronik forma ilerlemesini** önlemede önemli bir rol oynar [9].

İnsomnianın altında yatan primer veya sekonder nedenleri belirlemek ve uygun yönetim stratejisini planlamak için kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu kapsamda **ayrıntılı uyku öyküsü** büyük önem taşır ve uyku günlüğü ya da uyku kayıt çizelgesi kullanılması hem uyku miktarını hem de kalitesini sistematik biçimde izlemeye yardımcı olabilir [1,10,11].

Temel Uyku Öyküsü Bileşenleri

İnsomnianın başlangıcı, süresi, sıklığı ve şiddeti

Uyku–uyanıklık düzeni

Yatma ve uykuya dalma zamanı

Gece uyanmalarının sayısı ve sonrasında yeniden uykuya dalma süresi

Sabah uyanma saati ve yataktan kalkma zamanı

Uyuyamadığı zamanlarda yaptığı aktiviteler

İş, okul ve tatil dönemlerindeki uyku–uyanma düzeni

2. Uyku Yoksunluğu ile İlişkili Semptomlar

Uykuyu sürdürmede güçlük

Sabah erken uyanma

Uykuya başlama zorluğu

Dinlendirici olmayan uyku

3. Gündüz Davranışları ve Alışkanlıklar

Gündüz şekerlemelerinin sıklığı ve süresi

Yatma öncesi rutin

Yemek ve alkol tüketimi

Fiziksel veya zihinsel uyarıcı aktiviteler

4. Gece Görülen Semptomlar

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları veya gece boyunca uyanmalar

Huzursuz bacak hissi, bacak hareket etme isteği, uyku felci gibi diğer gece yakınmaları

Semptomların ortaya çıktığı zaman dilimi

Uyku Hijyeni ve Ek Faktörler

Uyku ortamı ve hijyen alışkanlıkları

Uyku ilaçları, sedatifler veya uyarıcı maddelerin kullanımı

6. Gece Davranışları

Uykuya dalamadığında yapılan aktiviteler (okuma, telefon kullanımı, TV izleme vb.)

Gece ve Gündüz Semptomlarının Değerlendirilmesi

Gece boyunca horlama, bacak hareketleri (örneğin tekmeleme) veya parasomniler (uyurgezerlik gibi) varlığı mutlaka sorgulanmalıdır.

Gündüz işlevselliği de insomnia değerlendirmesinde kritik öneme sahiptir.

Yaşam kalitesi üzerindeki etkiler

Bellek ve bilişsel performansa ilişkin kaygılar

Yorgunluk, duygu durum değişiklikleri

İş veya okul performansında belirgin düşüş

Önemli yaşam olayları, insomnia gelişimini tetikleyebilir.

İş, aile veya yaşam düzenindeki değişiklikler

Yeni ilaç kullanımı

Yakın dönemde tanı alan tıbbi bir hastalık [1]

Tıbbi ve psikiyatrik öykü, insomnianın altında yatan nedeni veya ilişkili komplikasyonları ortaya koyabilir [11].

Psikiyatrik hastalıklar, insomniadan önce gelişebileceği gibi,

Uzamış insomnia da psikiyatrik belirtilerin ortaya çıkmasına katkı sağlayabilir.

İlaç ve madde kullanım öyküsü

Beslenme alışkanlıkları

Primer uyku bozukluklarını düşündüren bulgular sorgulanmalıdır.

Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA) Değerlendirmesi [6,11]

Olası OSA varlığını değerlendirmek için STOP-BANG risk skorunun kullanılması önerilir.

Semptom sorgulamasında şu noktalar dikkate alınmalıdır:

Horlama

Solunumda duraksama

Gece ani nefes açlığı hissi veya dispne

Reflü yakınmaları

Sabah baş ağrısı

Fizik muayene:

BMI değerlendirmesi

Kalp yetmezliği gibi olası komplikasyonların araştırılması

Baş ve boyun anatomisinin değerlendirilmesi, OSA tanısında önemli bir aşamadır:

Boyun çevresi ölçümü

Retrognati veya nazal tıkanıklık gibi yapısal faktörler

Ağız ve farinks muayenesi (farinks daralması, tonsil hipertrofisi)

Huzursuz Bacak Sendromu (RLS)

- RLS belirtileri genellikle **istirahat, hareketsizlik veya gece saatlerinde** ortaya çıkar ya da mevcut şikâyetler bu dönemlerde belirgin şekilde artar.

- **Hareket etmek** (yürüme, gerinme gibi) yakınmaları geçici olarak hafifletir.

- Özellikle uzanma ya da hareketsiz kalma durumlarında, bacaklarda **rahatsızlık hissi veya paresteziler** sık görülür [1].

- Hastalığın şiddetini belirlemek için **Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu Derecelendirme Ölçeği (IRLS)** kullanılabilir [11].

Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri (PLMS) [1]

- Uyku sırasında **tekrarlayıcı seğirme veya bacak atma** hareketleri ile karakterizedir.
- Hasta genellikle bu hareketlerin farkında değildir; ancak hareketler sonrası oluşan **kısa uyanıklıklar** nedeniyle uyku bölünebilir.
- RLS'den farklı olarak, **bacaklarda anormal duyular** olmaz.
- Bu durum gece uykusunun kesintiye uğramasına veya **gündüz aşırı uykululuk (EDS)** gelişmesine neden olabilir.

Narkolepsi [1]

- **Katapleksi, uyku felci ve hipnagojik halüsinasyonlar** ile ilişkili olabilir.
- Belirgin **gündüz aşırı uykululuk (EDS)** tabloya eşlik eder ve tanı sürecinde önemli bir ipucudur.

Değerlendirmede Yararlı Olabilecek Ölçekler [10]

Bazı tarama ölçekleri, yukarıda belirtilen klinik durumların değerlendirilmesine yardımcı olabilir:

- **Epworth Uykululuk Ölçeği:** Gündüz aşırı uykululuk düzeyini değerlendirir.
- **Insomnia Severity Index (ISI):** İnsomnianın şiddetini belirlemek için kullanılır.
- **Dysfunctional Beliefs and Attitudes About Sleep Scale:** Uyku ile ilgili işlevsiz düşünceleri ortaya koyar.
- **Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI):** Son bir ay içindeki genel uyku kalitesini ölçer.

D. TANISAL DEĞERLENDİRME

- **Polisomnografi,** belirli klinik durumlarda tanıya yardımcı olmak amacıyla başvuru alan temel inceleme yöntemidir [1,6,12]. Aşağıdaki durumlarda yapılması önerilir:

- **Primer bir uyku bozukluğundan şüphelenildiğinde**

(örneğin OSA, PLMS veya parasomni şüphesi durumlarında)

- **Gece ortaya çıkan nöbetler veya narkolepsi olasılığı söz konusu olduğunda**

○ **Tanının netleşmediği**, klinik tablonun karışık olduğu ya da **başlangıçta uygulanan ampirik tedavinin yetersiz kaldığı** durumlarda

• Polisomnografi, ayrıca **mesleki açıdan yüksek risk taşıyan gruplarda** — özellikle **profesyonel sürücülerde** — uyku bozukluklarının değerlendirilmesi amacıyla da önerilir.

Multiple Sleep Latency Test (MSLT) [1]

- **Narkolepsi tanısında temel testlerden biridir.**
- Test, hastanın gündüz uykululuk düzeyini ve **uykuya dalma hızını** değerlendirir.
- Bu amaçla, hastaya tipik uyanıklık döneminde, **iki saat arayla uygulanan 4-5 kısa uyku fırsatı** verilir ve her birinde uyku başlangıç süresi ölçülür.

Maintenance of Wakefulness Test (MWT) [1,11]

- Bireyin belirli bir süre boyunca **uyanık kalabilme yetisini** değerlendirmek için kullanılır.
- Özellikle **gündüz aşırı uykululuk (EDS)** nedeniyle tedavi alan hastalarda, tedavi yanıtını değerlendirmek için uygulanabilir.
- Test sırasında hasta, sessiz bir odada **yatağa uzanmış veya koltukta oturur pozisyonda**, iki saat arayla gerçekleştirilen dört uyanıklık oturumu boyunca uyanık kalmaya çalışır.

Actigraphy (Aktigrafi) [10]

- Bu yöntem, vücut hareketlerini kaydeden bir cihaz kullanarak **uyku-uyanıklık dönemlerini tahmini olarak belirler.**
- **Uyku günlüğünün güvenilir olmadığı** durumlarda veya **sirkadiyen ritim bozukluğu şüphesi** varsa özellikle yararlıdır.

Laboratuvar İncelemeleri: Sekonder Nedenlerin Dışlanması

• Sekonder insomniaya yol açabilecek durumları değerlendirmek amacıyla rutin laboratuvar testleri yapılabilir. Bu testler arasında:

- **Tam kan sayımı**
- **Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri**
- **Tiroid fonksiyon testleri**
- Komorbidite şüphesi olan hastalarda **demir çalışmaları** (özellikle RLS ile ilişkili düşük ferritin düzeyleri açısından)

Nörogörüntüleme [1,11]

- **Nörolojik bulgular**, travma öyküsü veya merkezi sinir sistemi patolojisi şüphesi bulunan hastalarda nörogörüntüleme yöntemleri düşünülebilir.

E. TEDAVİ YAKLAŞIMI

- Tedavinin temel hedefleri şunlardır [5]:
 - **Uyku ile ilişkili kaygıyı azaltmak** ve uykuya dair **uyumsuz davranışları** ortadan kaldırmak
 - **Uyku düzenini bozan eşlik eden hastalıkları** ve tetikleyici faktörleri ele almak
- Tedavi seçimi çeşitli unsurlara göre şekillenir [2]:
 - İnsomnianın **süresi ve kronikleşme durumu**
 - **Altta yatan tıbbi veya psikiyatrik hastalıkların** varlığı
- Mümkünse, insomnia ile ilişkili **komorbid hastalıkların eş zamanlı olarak tedavi edilmesi** tercih edilir [7].

Bu yaklaşım, hem insomnia semptomlarının hem de eşlik eden hastalıkların iyileşme oranlarını artırabilir.

- **Akut insomnia** yaşayan hastalar, kısa süreli farmakolojik tedaviden **uyku hijyeni eğitimiyle birlikte** yarar görebilir [2,5].

Non-Pharmacological Management (Farmakolojik Olmayan Tedavi)

• Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I)

CBT-I, insomnia yönetiminde birinci basamak yaklaşım olarak kabul edilen, çok bileşenli bir yöntemdir [1,2,6,7].

CBT-I aşağıdaki terapötik unsurları içerir [5–7,10,12]:

- **Bilişsel terapi:**
 - Uyku ile ilgili **yanlış inanışları ve olumsuz düşünceleri** tanımayı ve bunları daha gerçekçi, sağlıklı düşünce kalıpları ile değiştirmeyi hedefler.
- **Davranışsal müdahaleler:**
 - **Uyku kısıtlama:** Yatakta geçirilen uyanık süreyi azaltarak daha sıkı bir uyku–uyanıklık döngüsü oluşturur.

○ **Uyarıcı kontrolü:** Yatak ve yatağın bulunduğu odanın yalnızca uyku ve cinsel aktivite için kullanılmasını teşvik ederek uyarıcı-tepki ilişkisinin yeniden düzenlenmesini sağlar.

○ **Gevşeme teknikleri:** Kas gevşetme, kontrollü solunum gibi yöntemlerle fizyolojik uyarılmışlığı azaltmayı amaçlar.

• **Eğitsel müdahaleler (uyku hijyeni eğitimi):**

○ Sağlıklı uyku davranışlarını desteklemeyi ve uygun bir uyku ortamı oluşturmayı hedefler.

○ Geç saatte kafein alımından kaçınma, düzenli uyku-uyanıklık saatleri oluşturma, yatak odası koşullarının iyileştirilmesi gibi uygulamalar içerir.

CBT-I'nin Bileşenleri ve Etkililiği

• **Uyarıcı kontrolü,** düzenli bir uyku-uyanıklık ritmi oluşturmayı ve uyku ile ilişkili çevresel ipuçlarını güçlendirerek **uyku kalitesini artırmayı** hedefler.

• **Uyku kısıtlama ve uyarıcı kontrol** uygulamalarının başlangıcında, hastalarda **gündüz uykululuğunda kısa süreli artış** görülebilir; bu durum müdahalelerin doğal bir sonucudur.

• **Gevşeme teknikleri,** bilişsel uyarılmışlığı ve kas gerginliğini azaltarak uykuya geçişi kolaylaştırır. Bu yöntemler arasında:

○ Diyafram nefesi

○ Ardişık kas gevşetme teknikleri

○ Yönlendirilmiş imgelem çalışmaları yer alır.

• CBT-I, mevcut kanıtlara göre **birinci basamak tedavi** olarak önerilmektedir [7,12–14].

○ Bireysel seanslar, grup terapileri veya **dijital platformlar** aracılığıyla uygulanabilir.

○ Uykuya ilişkin **yaygın kaygıları, hatalı inanışları ve davranışsal kalıpları** hedef alır.

○ **Komorbid hastalığı olan bireylerde** de etkilidir; örneğin:

▪ Kronik ağrı sendromları

▪ Fibromiyalji

▪ Meme kanseri hastaları

▪ Vazomotor semptomları olan perimenopozal kadınlar

- Psikiyatrik bozukluğu bulunan hastalar
- Uygulama süreci zaman alabilse de sonuçları uzun sürelidir.
- Hipnotik ilaçlarla birlikte kullanılabilir ve **ilaç kesme sürecini yapılandırılmış bir planla destekler.**
- CBT-I'nin, **3 ay boyunca kademeli ilaç azaltma programı** ile birlikte uygulanması, yalnızca ilaç azaltmaya kıyasla **daha başarılıdır** [14].

Brief Behavioral Therapy (BBT) [5,13]

- **Kısa davranışsal terapi**, uyku kısıtlama ve uyarıcı kontrol yöntemlerinin daha sadeleştirilmiş bir birleşimidir.
- Uygulanması için ileri düzey bir uzmanlık gerektirmez, bu nedenle birinci basamak hekimleri tarafından kolaylıkla kullanılabilir.
- Terapiye yanıt vermeyen hastalar için:
 - **Kapsamlı CBT-I uygulanması** ve
 - Gerektiğinde **uyku psikoloğuna yönlendirme** önerilir.

Sleep Hygiene (Uyku Hijyeni)

- **Uyku hijyeni**, uyku kalitesini artırmayı hedefleyen davranışsal ve çevresel düzenlemeleri içerir.
- **Akut insomnia** yaşayan hastalarda özellikle faydalıdır [6,7]. Bu yaklaşım; uyku ortamının düzenlenmesi, uygun uyku–uyanıklık saatleri oluşturulması, kafein ve uyarıcı tüketimin kontrol edilmesi gibi bir dizi öneriyi kapsar.

Uyku Hijyeninde Temel Davranışsal Bileşenler

- **Kafein ve nikotin tüketiminden**, özellikle yatmaya yakın saatlerde, kaçınılmalıdır.
- **Düzenli bir uyku–uyanıklık ritmi** oluşturmak uyku kalitesi için kritiktir.
- **Gün içinde düzenli egzersiz**, gece uykusunu destekleyebilir.
- **Yatma öncesi ekran kullanımının sınırlandırılması**, uykuyu kolaylaştırır.
- **Gündüz uzun süreli uyumaktan kaçınmak**, gece uykusunun bozulmasını önleyebilir.

- Yatak odasının yalnızca **uyku amaçlı kullanılması**, uyaran–tepki ilişkisinin güçlenmesine yardımcı olur.
- Ortamda **ışık ve gürültünün azaltılması**, uykuyu kolaylaştırır.
- **Konforlu oda sıcaklığının korunması** önemlidir.
- Yatak odasının **düzenli, sade ve dağınıklıktan uzak** olması uyku için daha elverişli bir ortam sağlar.

Mindfulness-Based Treatment for Insomnia (MBT-I) [7,15]

- MBT-I, hastaların uykuya engel olan **yoğun duygularını, kaygılarını ve zihinsel dalgalanmalarını tanımasına ve yönetmesine** yardımcı olur.
- Davranışsal teknikleri, **farkındalık temelli uygulamalarla** birleştirerek hem zihinsel hem de fizyolojik rahatlama sağlar.

Hypnotherapy (Hipnoterapi) [12]

- Hipnoterapi, terapistin yönlendirdiği **sözel telkinlerle bilinçdışı düzeyde olumlu değişim** oluşturmaya amaçlar.
- İnsomnia tedavisinde **umut verici sonuçlar** gösterse de, etkinliğine ilişkin daha kapsamlı bilimsel kanıtlara ihtiyaç vardır.

Pharmacological Management (Farmakolojik Tedavi)

- Farmakolojik tedavinin temel amacı, kötüye kullanım, uygunsuz kullanım ve bağımlılık gelişme riskini en aza indirmektir.

Tedavide en sık başvuru ilaç grupları şunlardır:

- Benzodiazepinler
- Benzodiazepin reseptör agonistleri (Z-drugs)
- Melatonin reseptör agonistleri
- Orexin reseptör antagonistleri

İlaçlar, mümkün olan en düşük etkili dozda ve en kısa süreyle kullanılmalıdır [7]

Aşağıdaki ilaç seçenekleri, insomnianın farmakolojik yönetiminde birinci basamak tedavi olarak değerlendirilebilir [4,16].

Birinci Basamak Farmakolojik Seçenekler

- **Benzodiazepinler,**
- **Benzodiazepin reseptör agonistleri (Z-drugs),**

- **Orexin reseptör antagonistleri,**
- **Doxepin,**
- **Ramelteon**

insomnianın farmakolojik yönetiminde **ilk tercih edilebilecek ilaç grupları** arasında yer almaktadır.

Benzodiazepinler ve Z-Drugs

- **Benzodiazepinler ve Z-ilaçlar,** kısa süreli insomnia tedavisinde etkili ajanlardır [12].

- Ancak **bağımlılık gelişme riski** ve ilacın kesilmesi sonrasında ortaya çıkabilen **rebound insomnia** nedeniyle **uzun süreli kullanım için önerilmezler** [12].

- Akut insomnia durumlarında **genellikle en fazla 4 haftalık** bir tedavi süresi tercih edilir ve bu süreçte **stres faktörlerini azaltmaya yönelik stratejilerle** birlikte uygulanması önerilir [5,7].

Benzodiazepinler [10,18]

- Bu ilaç grubu,
 - **Uykuya dalma süresini kısaltır,**
 - **Toplam uyku süresini artırır,**

bu nedenle insomnia semptomlarını hafifletmede etkilidir.

- Ek terapötik etkileri arasında:
 - **Anksiyolitik özellikler,**
 - **Antikonvülzan etki,**
 - **Kas gevşetici etki**

bulunmaktadır.

Bu gruba örnek olarak alprazolam verilebilir.

Yan etkileri arasında gündüz uykululuğu ve psikomotor performansta azalmanın yer alabileceği unutulmamalıdır.

Uzun süreli kullanım, tolerans gelişimine ve **bağımlılık riskinin artmasına** yol açabilir.

İlaç kesilirken yoksunluk belirtilerini önlemek için tedavi kademeli olarak azaltılmalıdır.

Non-benzodiazepine Drugs / Benzodiazepine Receptor Agonists (Z-Drugs) [10,19]

- Bu gruba **zolpidem, zopiclone, zaleplon ve eszopiclone** dahildir.
- **GABA reseptörünün belirli alt tiplerine bağlanarak** etki gösterirler ve genellikle **kısa yarı ömürleri** sayesinde hızlı etki başlar.
- **Uykuya dalma süresini kısaltır,**
- **Uyku sırasında uyanma sayısını azaltır,**
- **Toplam uyku süresini uzatırlar.**
- Benzodiazepinlere kıyasla **bağımlılık ve sabah sersemliği riski daha düşüktür.**

- Yaygın yan etkiler arasında:

- Deliryum
- Ataksi
- Amnestik davranışlar
- Hafıza sorunları

bulunabilir.

Melatonin Receptor Agonists (Melatonin Reseptör Agonistleri) [10]

- Bu grupta **melatonin ve ramelteon** yer alır.
- Özellikle **gecikmiş uyku fazı sendromu ve uykuya başlama güçlüğü** olan hastalarda etkilidir.

- Olası yan etkiler:

- Baş ağrısı
- Sedasyon
- Yorgunluk
- Bulantı

- Yüksek doz kullanımı durumunda **fertilite üzerine olumsuz etkiler** bildirilmiştir.

Selective H1 Antagonist (Doxepin) [10]

- **Doxepin, özellikle uykuyu sürdürme sorunlarının (sleep-maintenance insomnia) tedavisinde yararlı olabilir.**

- En sık görülen yan etki **gündüz sedasyonudur**.

Orexin Receptor Antagonist

- Bu sınıfta en önemli temsilci **suvorexant**tır.
- Uyanıklığı artıran oreksin sistemini inhibe ederek uykuya geçişi kolaylaştırır.
- Bu ilaç grubu, hem **uykuya başlama güçlüğü**nü hem de **uykuyu sürdürme sorunlarını** iyileştirebilir.
- Yan etkileri arasında **gündüz sedasyonu** yer almakla birlikte, bu durum **ileri yaş grubunda daha seyrek** görülür.

Antidepressants (Antidepresanlar) [1,2,10]

- **Amitriptilin, mirtazapin, paroksetin ve trazodon** gibi antidepresanlar bazı hastalarda uyku kalitesini artırabilir.
- Bu ilaçlar **düşük dozlarda başlanmalı** ve özellikle **standart hipnotik ajanları tolere edemeyen** hastalarda tercih edilmelidir.

- En sık bildirilen yan etkiler:
 - **Gündüz sedasyonu**
 - **Ortostatik hipotansiyon**

Antipsychotics (Antipsikotikler) [10]

- **Ketiapin (quetiapine)** ve **olanzapin**, insomnia eşlik eden **psikotik bozukluklar veya bipolar bozukluk** gibi durumların tedavisinde kullanıldığında yararlı olabilir.
- Salt insomnia tedavisi için birinci basamak ajanlar değildir; komorbidite varlığında değerlendirilir.

Non-selective Antihistamines (Non-selektif Antihistaminikler)

- Bu ilaçların insomnia tedavisinde kullanımı **önerilmemektedir** [1].
- Sedasyon oluştursa da etkileri **öngörülebilir değildir**.
- **Uzun yarı ömürleri** ve özellikle yaşlı bireylerde görülen:
 - Gündüz aşırı uyku hali
 - Konfüzyon
 - **Üriner retansiyon**

gibi yan etkiler nedeniyle rutin kullanım uygun değildir.

Anticonvulsants (Antikonvülzanlar) [2,9]

- Bu grup ilaçlara **gabapentin** ve **pregabalin** örnek verilebilir.
- **Uyku kalitesini artırabilir, gece uyanmalarını azaltabilir** ve özellikle şu durumlarda faydalı olabilir:
 - **Kronik ağrı sendromları**
 - **Parsiyel nöbetler**
 - **Huzursuz bacak sendromu (RLS)**

Complementary and Alternative Medicine (Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler)

- Akupunktur, homeopati, kediotu (valerian) kökü, parlak ışık tedavisi, izoflavonlar, magnezyum takviyesi, papatya ekstresi, *simillimum* uygulamaları ve Wuling kapsül gibi çeşitli tamamlayıcı tedavi yöntemleri insomnia yönetiminde zaman zaman gündeme gelmektedir.
- Ancak mevcut kanıtlar, bu yöntemlerin **insomnia tedavisinde etkinliğini desteklemek için yeterli düzeyde değildir** [16].

G. İZLEM

- **Kısa süreli farmakolojik tedavi** verilen hastalar, tedavi süresince aşağıdaki açılardan yakından izlenmelidir [1]:

- **İlaç bağımlılığı gelişimi** açısından değerlendirme yapılmalıdır.

Kısa veya uzun süreli tedavi altında olan hastalar, tedavi sürecinde çeşitli klinik ve davranışsal açıdan düzenli olarak değerlendirilmelidir:

- **Psikiyatrik durum:**

Hastanın duygu durumu, anksiyete düzeyi ve olası psikiyatrik komorbiditeler izlenmelidir.

- **Uykuya özgü başa çıkma stratejileri:**
Bireyin uyku sorunlarıyla nasıl başa çıktığı, işlevsel veya işlevsiz davranışlar geliştirip geliştirmediği değerlendirilir.

- **Maladaptif bilişsel süreçler:**

Uykuya ilişkin gerçekçi olmayan beklentiler veya olumsuz inançlar izlem sırasında ele alınmalıdır.

- **Stresörlerin şiddeti:**

Mevcut yaşam olayları ve stres düzeyinin insomnia semptomlarını nasıl etkilediği düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

H. SEVK

Belirli klinik durumlarda hastaların daha ileri değerlendirme ve tedavi için uzmanlara yönlendirilmesi gerekir [5]:

- **Birden fazla komorbid hastalığı** bulunan bireylerin, karmaşık klinik tablo nedeniyle uyku tıbbı konusunda deneyimli bir uzmana sevki uygundur.
- **Primer uyku bozukluğu** (örneğin OSA, RLS, narcolepsi veya parasomniler) düşünülüyorsa, kapsamlı değerlendirme için bir **uyku hekimine** yönlendirme yapılmalıdır.
- **Kısa süreli davranışsal terapilere (brief behavioral therapy)** yanıt alınamayan hastalar, daha ileri tedavi seçenekleri açısından uzman görüşüne ihtiyaç duyar.
- **Belirgin ve yaşam kalitesini etkileyen ısrarlı semptomlar** durumunda ek değerlendirme için sevk gereklidir.
- **İnsomnia depresyon, anksiyete veya diğer psikiyatrik durumlarla ilişkili** ise, hastanın bir **psikiyatriste yönlendirilmesi** uygun bir yaklaşım olacaktır.

References

1. Schwab RJ. Approach to the patient with a sleep or wakefulness disorder. MSD Manual Professional Version; 2022.
2. Grima N, Bei B, Mansfield D. Insomnia management. *Aust J Gen Pract.* 2019;48:198–202.
3. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Am Psychiatr Assoc.* 2013;21(21):591–643.
4. Sateia MJ. International classification of sleep disorders- third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387–94.
5. Ng L, Cunningham D. Management of insomnia in primary care. *Aust Prescr.* 2021;44(4):5.
6. Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care.* 2020;26(4 Suppl):S76–s84.
7. Ree M, Junge M, Cunningham D. Australasian Sleep Association position statement regarding the use of psychological/behavioral treatments in the management of insomnia in adults. *Sleep Med.* 2017;36 Suppl 1:S43–S7.
8. Morgan K, Kucharczyk E, Gregory P. Insomnia: evidence- based approaches to assessment and management. *Clin Med (Lond).* 2011;11(3):278–81.
9. Ellis JG, Allen SF. Chapter 11: sleep hygiene and the prevention of chronic insomnia. In: *Sleep and health.* Academic Press; 2019. p. 137–45.
10. Krystal AD, Prather AA, Ashbrook LH. The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry.* 2019;18(3):337–52.
11. Shelgikar AV, Chervin R. Approach to and evaluation of sleep disorders. *CONTINUUM.* 2013;19(1):32–49.
12. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, Espie CA, Garcia- Borreguero D, Gjerstad M, Gonçalves M, Hertenstein E. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675–700.
13. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(2):125–33.
14. Takaesu Y, Utsumi T, Okajima I, Shimura A, Kotorii N, Kuriyama K, et al. Psychosocial intervention for discontinuing benzodiazepine hypnotics in patients with chronic insomnia: a systematic review and meta- analysis. *Sleep Med Rev.* 2019;48:101214.

15. Gong H, Ni CX, Liu YZ, Zhang Y, Su WJ, Lian YJ, et al. Mindfulness meditation for insomnia: a meta- analysis of randomized controlled trials. *J Psychosom Res.* 2016;89:1–6.
16. Brasure M, MacDonald R, Fuchs E, Olson CM, Carlyle M, Diem S, et al. AHRQ comparative effectiveness reviews: management of insomnia disorder. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015.
17. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN,
18. Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307–49.
19. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ.* 2000;162(2):225–33.
20. Nutt DJ, Stahl SM. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics. *J Psychopharmacol (Oxford, England).* 2010;24(11):1601–12.

BÖLÜM 48

Köpeklerde Tiroid Bezi ve Fonksiyonları

Berra Aydın¹ & İhsan Kısadere²

¹ Vet. Hek., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, ORCID: 0009-0002-8456-0402
² Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-0732-0464

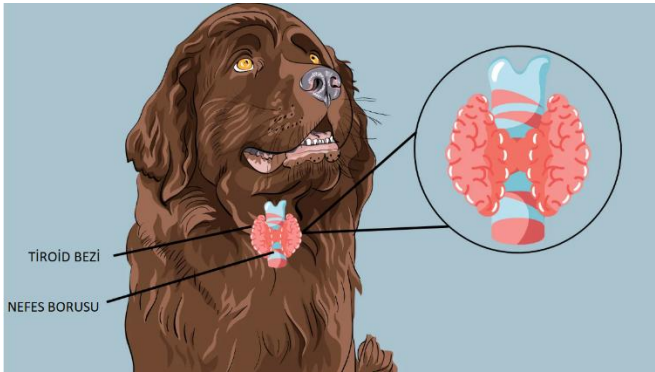
1.GİRİŞ

Tiroid bezinin yapısal üniteleri olan foliküller, hormon üretiminde görev alan foliküler hücrelerle çevrilidir ve bu yapılar hormon sentezinin yanı sıra depolama görevini de üstlenmektedir (Liman, 2016; Kan, 2022). Aynı zamanda, parafoliküler hücrelerden salgılanan kalsitonin hormonu da kemik metabolizmasında kritik bir düzenleyici olarak görev yapmaktadır (Karslı, 2022).

Köpeklerde tiroid fonksiyonlarının bozulması, hipotiroidizm gibi endokrin hastalıkların gelişmesine neden olabilir. Hipotiroidizm, tiroid bezi kaynaklı primer bozukluklar başta olmak üzere sekonder ya da tersiyer düzeydeki eksikliklerle de ortaya çıkabilir ve deri, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ile üreme sisteminde çeşitli klinik bulgulara yol açabilir (Koral ve Sevinç, 2017; Aytuğ, 2021). Hastalığın tanısı, total ve serbest T4 düzeyleri, TSH ve otoantikör testleri gibi çeşitli laboratuvar verileriyle desteklenmektedir (Aytuğ, 2021).

2. KÖPEKLERDE TİROİD BEZLERİNİN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezleri koyu kırmızı rengine birçok folikülden oluşan granüler bir doku yapısındadır. Sağlı sollu, uzunlamasına yapılar olup larynx'in direkt olarak arkasında ve trachea'nın proksimaline yapışık olarak bulunan H harfi benzeri bir bezdir (Ayyıldız, 1998; Yaman, 2016). Beşinci ve sekizinci trachea halkaları arasına yerleşmiş olup yassı, elips biçimindedir (Dursun, 2008). Nadiren bir isthmus ile birbirine bağlanmış, lobus dexter ve lobus sinister olarak isimlendirilen ayrı kütleli iki lobtan oluşur (Ayyıldız, 1998; Eşrefoğlu, 2004; Dursun, 2008; Özgeriş, 2011; Kan, 2022). Kanlanma bakımından çok zengin olan bu bezin yüzeyleri köpeklerde oldukça düz şekillenmiştir (Ayyıldız, 1998; Yaman, 2016; Aygün, 2020).

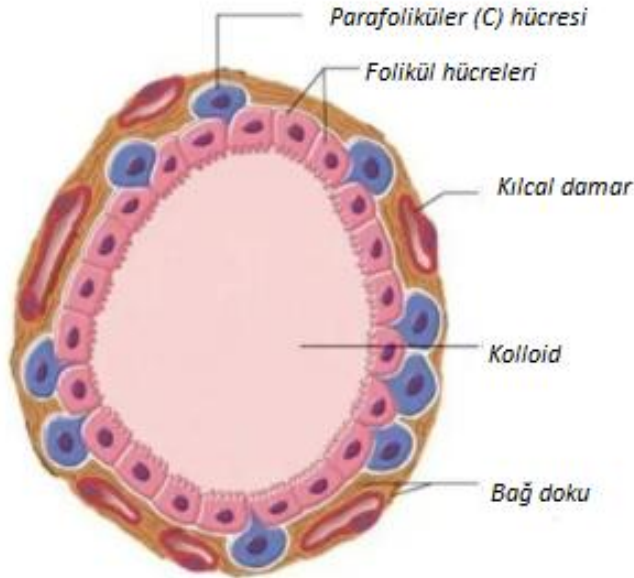


Şekil 2.1 : Tiroid bezinin köpektaki yerleşimi (anonim)

(<https://drloudon.com/pet-health/understanding-canine-hypothyroidism-a-guide-for-dog-guardians/>)

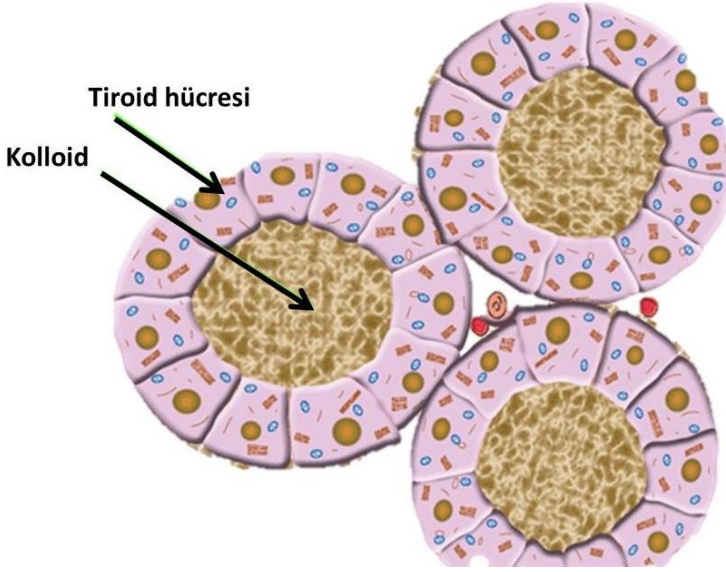
Tiroid bezinin boyutu, diyetteki iyot miktarına bağı olarak büyük ölçüde değişir. Bu miktar yetersiz olduğunda bezde büyüme oluşabilir. Köpeklerde tiroid bezinin göreceli ağırlığı ticari gıdaların artan kullanımına bağı olarak bu değişimi azaltma yönünde olmasına rağmen altı kata kadar değişebilmektedir (Ayyıldız, 1998). Genel olarak 4-15 gram ağırlığında bulunur (Ayyıldız, 1998; Yaman 2016). Ortalama olarak normal büyüklükleri 2 cm uzunluğunda olup, büyük ırklarda 5 cm'ye kadar olabilir. Bu bez, farengeal zeminin dilin oluşumuna da katkıda bulunan median bölümünden gelişerek oluşmuş olup sağlıklı köpeklerde palpe edilemez. (Akgül, 2014; Dyce ve ark., 2018). Kranial ve kaudal tiroid arterleri, tiroid bezine kan akımını sağlarlar ve arteria carotis communis'ten orijin alırlar (Dursun, 2008; Akgül, 2014; Dyce ve ark., 2018). Toplardamarlarından vena thyroidea cranialis, vena jugularis externa'ya; vena thyroidea caudalis ise vena brachicephalica'ya dökülür. Sinirleri nervus sympathicus ve nervus vagus'tan gelir (Dursun, 2008). Lenf drenajı ise cranialdeki lymphonodi cervicale profundii'ye doğru gerçekleşir.

Metabolizma ve büyüme ile ilgili olan tiroid hormonları, parankimin önemli bir bölümünü oluşturan foliküler hücreler tarafından oluşturulur (Akgül, 2014; Dyce ve ark., 2018).



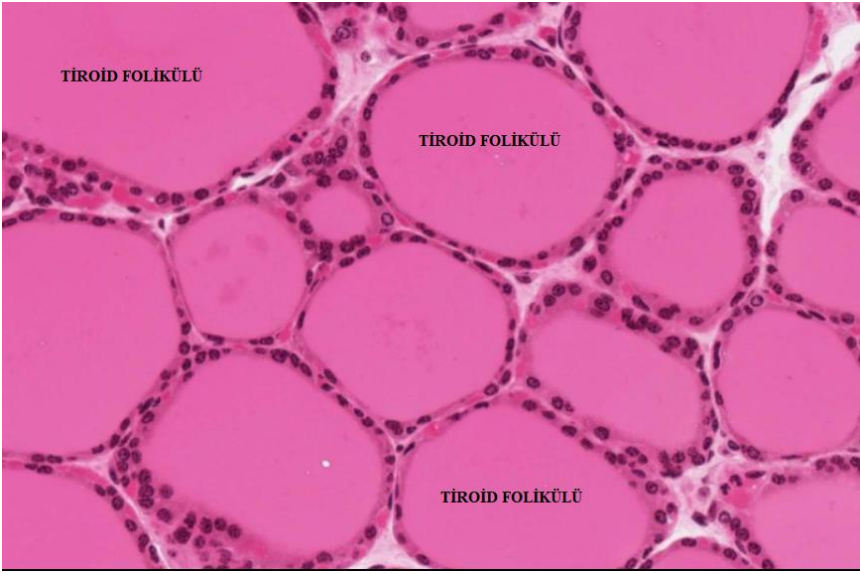
Şekil 2.2. : Follikülün mikroskopik görünümü (anonim)
(<https://student-nurse-life.com/thyroid-gland-anatomy-and-physiology/>)

Tiroid bezinin yapısal üniteleri olan foliküller erişkin köpeklerde oval veya yuvarlak, genç köpeklerde az veya çok tubuler yapıda veya dallanmış bir yapıdadır. Tek katlı epitel ile çevrili foliküllerin çapları 20–500 µm arasında değişkenlik göstermektedir. Epitel hücreleri, bazal membran olmaksızın doğrudan bağ dokuya temas edecek şekilde konumlanmıştır. Her bir folikülün lümeni, folikül epitel hücrelerinin sekresyonlarıyla oluşan ve kolloid olarak adlandırılan jelatinöz bir madde ile doludur (Liman, 2016; Kan, 2022).



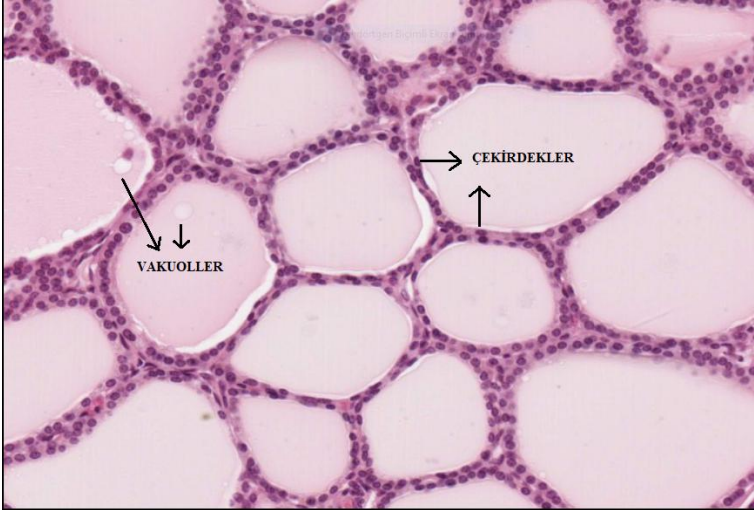
Şekil 2.3. : Tiroid hücresi ve kolloid (anonim)
(<https://www.yesimerbil.com/tiroid-bezi-hormonlari>)

İnaktif tiroid foliküllerinde epitel hücreleri yassılaştırmış bir morfolojide bulunurken, sekresyonun aktif olduğu foliküllerde bu hücreler yüksek prizmatik şekil alır. Foliküler aktivitenin belirleyicisi olarak epitelin yüksekliği kadar folikülün büyüklüğü de önemlidir. Folikül çapı ile foliküler aktivite arasında ters orantı bulunur. Küçük foliküller aktif olup yüksek prizmatik epitle örtülüdür. Büyük foliküller ise inaktif olup basık epitle kaplıdır. Foliküllerin etrafını endotel hücreleri pencereli olan geniş bir kapillar ağı sarar (Liman, 2016).



Şekil 2.4. : Tiroid bezi histolojisinde foliküllerin görünümü (anonim)
(<https://itshistology.com/sist-endocrino/#jp-carousel-1938>)

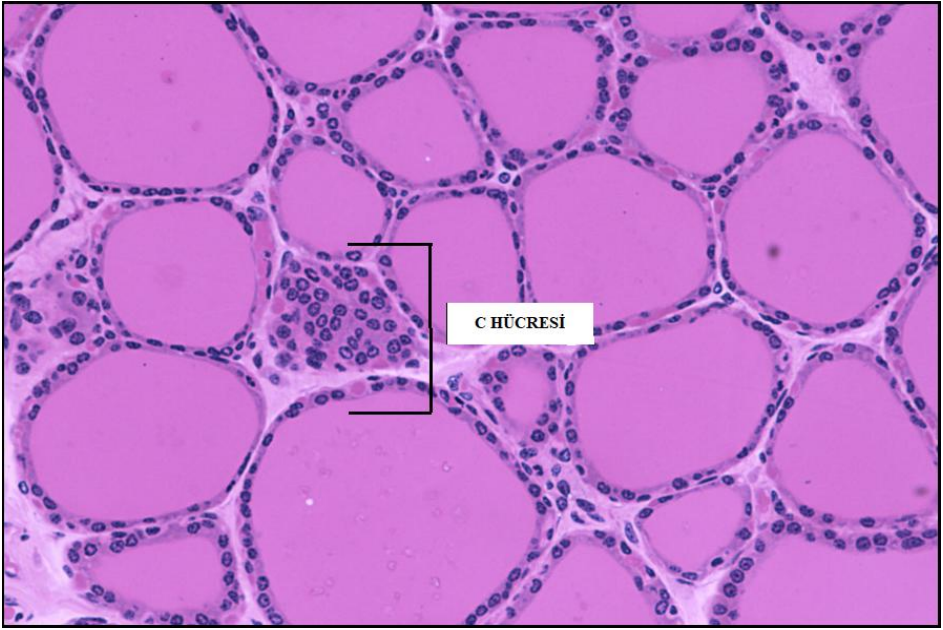
Tiroid folikülleri epitel hücrelerinin yanı sıra orta miktarda eozinofilik sitoplazma ve yuvarlak, hiperkromatik çekirdekler içerir. Tiroid foliküler epitel hücreleri, kolloidde ürünler üretir ve yeniden emer; bunlar, epitel hücrelerinin lümenal membranıyla ilişkili olan rezorpsiyon lakünleri adı verilen boyanmayan vakuoller olarak gözlenebilir (Jennings, 2017).



Şekil 2.5. : Tiroid bezi histolojisinde çekirdekler ve vakuoller (anonim)
(<https://itshistology.com/sist-endocrino/#jp-carousel-1935>)

Folikül lümeninde yer alan kolloid, tiroid parankim hücreleri tarafından salgılanan ve glikoprotein yapısında olan tiroglobulin içeriğiyle tiroid hormonlarının sentezi için bir depo işlevi görmektedir. Tiroid fonksiyonlarının aktivite düzeyine bağlı olarak yaklaşık üç aylık tiroid hormonu ihtiyacını karşılayacak kapasitededir (Ayyıldız, 1998; Eşrefoğlu, 2004; Özgeriş, 2011; Yaman, 2016; Karanlı, 2020; Kan, 2022). Kolloidin yapısında ayrıca proteinler, karbonhidratlar, albümin, nükleik asitler ve lipidler gibi çeşitli biyomoleküller de bulunur (Kan, 2022).

Tiroid bezinde yer alan bir diğer hücre tipi ise parafoliküler hücreler ya da C hücreleridir. Bu hücreler, tiroid folikülleri arasında izole gruplar halinde bulunabileceği gibi, bazı durumlarda folikül epitelinin bir parçası olarak da lokalize olabilirler (Ayyıldız, 1998; Eşrefoğlu, 2004; Kan, 2022; Karanlı, 2022). C hücreleri orta miktarda hafif lekeli sitoplazmaya sahip poligonal hücrelerdir (Jennings, 2017). Bu hücreler, tiroid follikül epitelinden daha az boya almakta ve kısmen de daha büyük gözlenmektedir.



Şekil 2.6. : Tiroid bezi histolojisinde C hücresi görüntüsü (anonim)
(<https://itshistology.com/sist-endocrino/#jp-carousel-1933>)

C hücrelerinde en dikkat çekici özellik, sitoplazmalarında bulunan çok sayıda küçük, hormon içeren sekretuar granüllerdir. Bu hücreler, kalsiyum metabolizmasında rol oynayan kalsitonin hormonunun sentezinden ve sekresyonundan sorumludur. Kalsitonin, kan dolaşımındaki kalsiyum düzeylerini düzenleyerek, özellikle osteoblast ve osteoklast aktivitesi yoluyla kemik yapımı

ve yıkımı üzerinde önemli fizyolojik etkilere sahiptir (Ayyıldız, 1998; Kan, 2022; Karşlı, 2022).

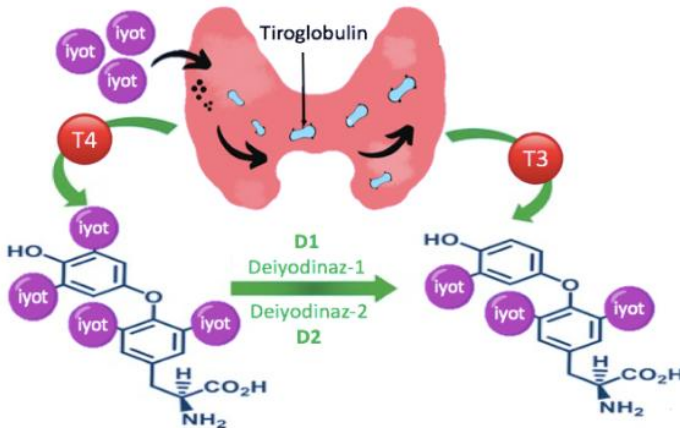
3. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

3.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgılanması

Tiroid bezinden hormon salgılanmasına sebep olan hormon hipofizin ön lobundan salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) dur. TSH'un salgılanması ise hipotalamusta üretilen salgılatma faktörünün (TSH-RH) denetimindedir (Yaman, 2016; Kan, 2022).

Tiroid bezi; hipotalamus ve hipofiz bezi etkileşimi ile ikisi metabolizma hızı ile ilgili, biri kalsiyum metabolizması ile ilgili 3 adet önemli hormon salgılar. Bunlar; T4 , T3 ve kalsitonin hormonlarıdır. Bu hormonlar yağda çözünür ve hücre membranlarından kolayca geçebilirler (Ayyıldız, 1998; Aygün, 2020).

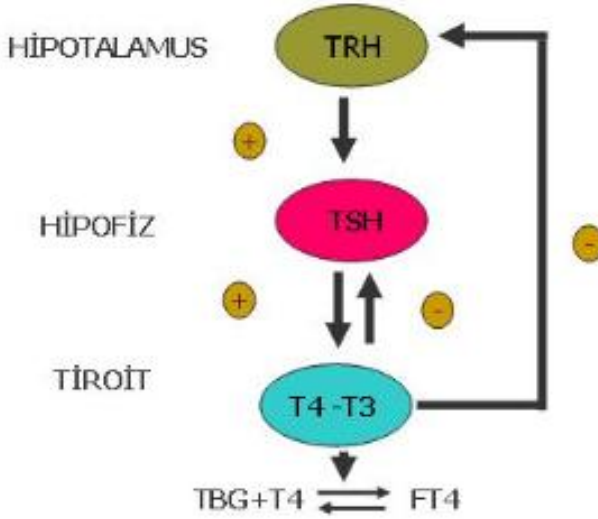
Vücutta bulunan inorganik iyodun çoğu, tiroid bezi tarafından hücreler içerisine aktif transport yolu ile alınmakta ve tiroid hormonunun sentezinde kullanılmaktadır. Günlük alınan iyodun büyük bir kısmı ince bağırsaktan absorbe olur ve proteinlerle gevşek bağlantı halinde plazmaya taşınır. Az miktarda iyot ise tükürük bezleri, mide ve ince bağırsaktan salgılanır ve eser miktarda da sütte bulunabilir. Absorbe olan iyodun çoğu hızla böbrekler yolu ile atılır. Geri kalan beşte birlik kısım ise tiroid tarafından, dolaşım sisteminde bulunan kandan alınıp tiroid hormonlarının sentezinde kullanılır (Ayyıldız, 1998; Yaman, 2016).



Şekil 3.1. : İyot ve tiroglobulinden tiroid hormonu yapımı (anonim)
(<https://www.goksinbalim.com.tr/makaleler/makaleler/hipotiroidi-tsh-ve-tiroid-hormonlarına-aykiri-bir-bakis-bolum-1>)

Tiroid hormonlarının sentez sürecindeki ilk aşama, iyodür iyonlarının kandan tiroid folikül epitel hücrelerine ve folikül lümenine taşınmasıdır. Tiroid epitel hücrelerinin bazal membranı, iyodürü aktif taşıma yoluyla hücre içine alabilme özelliğine sahiptir. Bu olaya ‘iyodür tutulması’ adı verilir. Fonksiyonel bir tiroid bezi, iyodürü kandaki konsantrasyonunun yaklaşık 30 katına kadar hücre içinde konsantre edebilirken, bezin maksimal aktivite gösterdiği durumlarda bu oran 250 kata kadar ulaşabilmektedir.

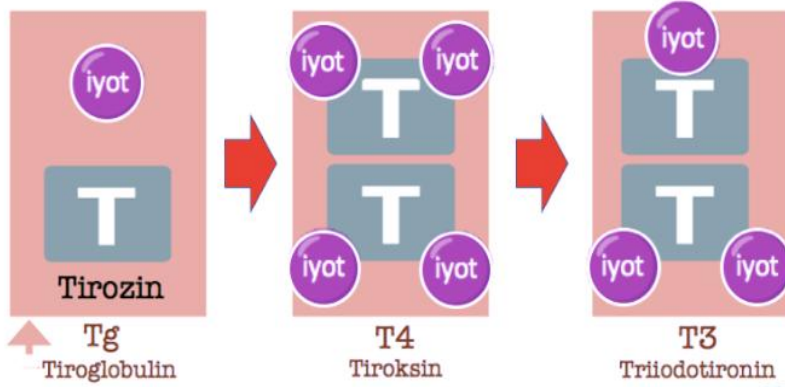
Hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofiz bezinin ön lobundaki tirotrop hücreleri uyarak tiroid stimülan hormonunun (TSH) salınımını sağlar. TSH, tiroid bezinde iyot alımını ve tiroid hormonlarının (T3 ve T4) sentezini teşvik eder. Böylece tiroid hormonlarının üretimi, hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezleri arasında gerçekleşen karmaşık bir endokrin geri bildirim mekanizması ile düzenlenmiş olur. TRH, hipotalamustaki belirli çekirdekler tarafından sentezlenir ve hipotalamo-hipofizer portal sistem aracılığıyla ön hipofize taşınır.



Şekil 3.2. : Tiroid hormonu salınım ve geri bildirim mekanizması (anonim)
(<https://www.hastane.com.tr/tiroit-bezi-nedir.html>)

Tiroid bezinin başlıca hormonları olan T4 ve T3, iyot içeren amino asitlerdir. Tiroid hücreleri, protein salgılayan tipik bez hücreleri olarak görev yapar. Endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı aracılığıyla, 335.000 molekül ağırlığında olan ve büyük bir glikoprotein yapısındaki tiroglobulin sentezlenir ve follikül boşluğuna salgılanır. Her bir tiroglobulin molekülü yaklaşık 70 tirozin amino asidi içerir; bu amino asitler, tiroglobulin yapısı içinde iyotla birleşerek tiroid hormonlarının oluşumunda görev alır. Tirozin amino asidinden oluşan T4 ve T3

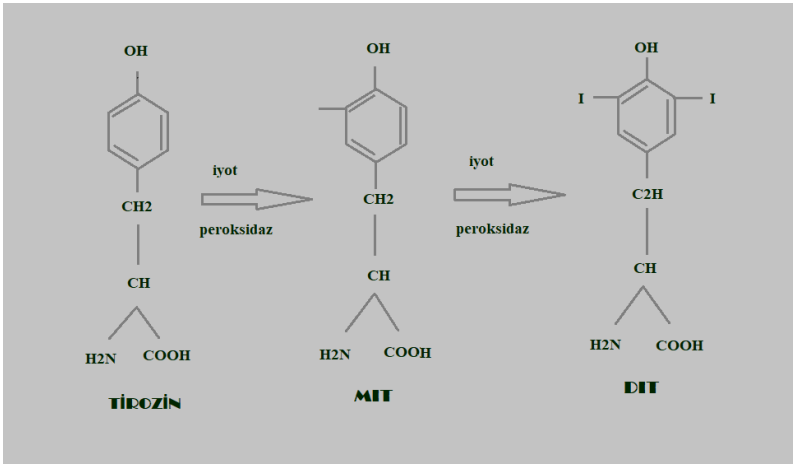
hormonları, sentez sürecinde ve sonrasında, follikül kolloidinde depolanırken tiroglobulin molekülünün bir parçası olarak kalırlar.



Şekil 3.3. : Tiroglobulin ve iyottan tiroid hormonu yapımı (anonim)

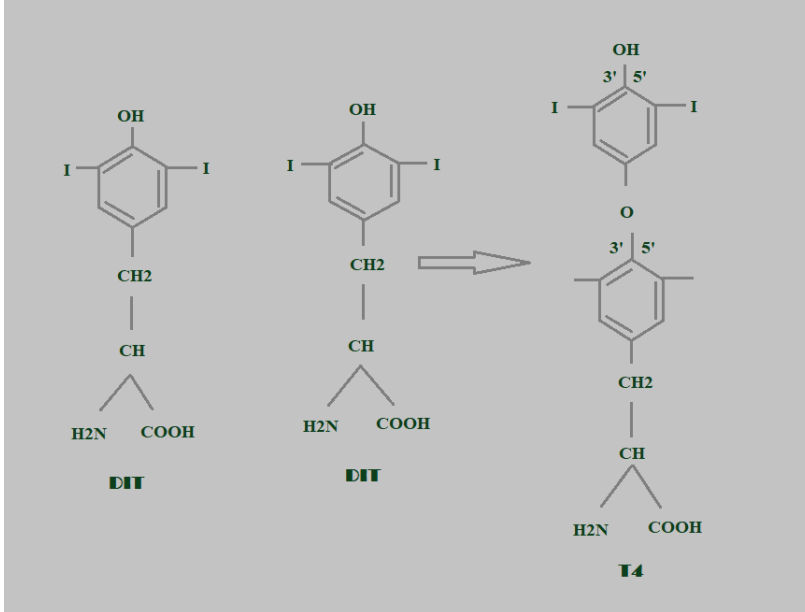
(<https://www.goksinbalim.com.tr/makaleler/makaleler/hipotiroidi-tsh-ve-tiroid-hormonlarına-aykiri-bir-bakis-bolum->)

Tiroid hormonlarının biyosentezinde ilk adım, iyodür iyonlarının aktif iyot formlarına (I^0 veya I^3) oksidasyonu ile başlar. Bu aktif iyot, daha sonra tirozin amino asidiyle doğrudan birleşebilir. İyodürün oksidasyonu, hidrojen peroksit ile birlikte çalışan güçlü bir sistem olan peroksidaz enzimi aracılığıyla gerçekleştirilir. Peroksidaz, hücre zarının apikal bölgesinde ya da ona komşu bölgelerde yer alır ve oksitlenmiş iyodun, tiroglobulin molekülünün sentezlenip golgi aygıtından çıktıktan sonra kolloide geçiş yaptığı noktada bulunmasını sağlar. Eğer peroksidaz sistemi inhibe edilirse ya da hücrede bu enzimin kalıtsal eksikliği söz konusuysa, tiroid hormonlarının sentezi durma noktasına gelir. İyodürün tiroglobulin molekülüne bağlanması, “globülin organifikasyonu” olarak tanımlanır. Oksitlenmiş iyot, moleküler yapıda olsa bile, doğrudan fakat yavaş bir şekilde tirozin amino asidine bağlanabilir. Tiroid hücrelerinde bu süreç, saniyeler veya dakikalar içerisinde gerçekleşir ve iyodinaz enzimi tarafından katalizlenir. Tiroglobulin molekülü, golgi aygıtından serbestleştikten sonra ya da apikal hücre membranından follikül boşluğuna salgılandığında, içerdiği tirozin amino asitlerinin yaklaşık altıda biri oksitlenmiş iyot ile birleşmiş durumdadır. Tiroglobüline bağlı tirozinin bu şekilde iyotlanması, mono ve diiyodotirozinlerin (MIT ve DIT) oluşmasını sağlamış olur.



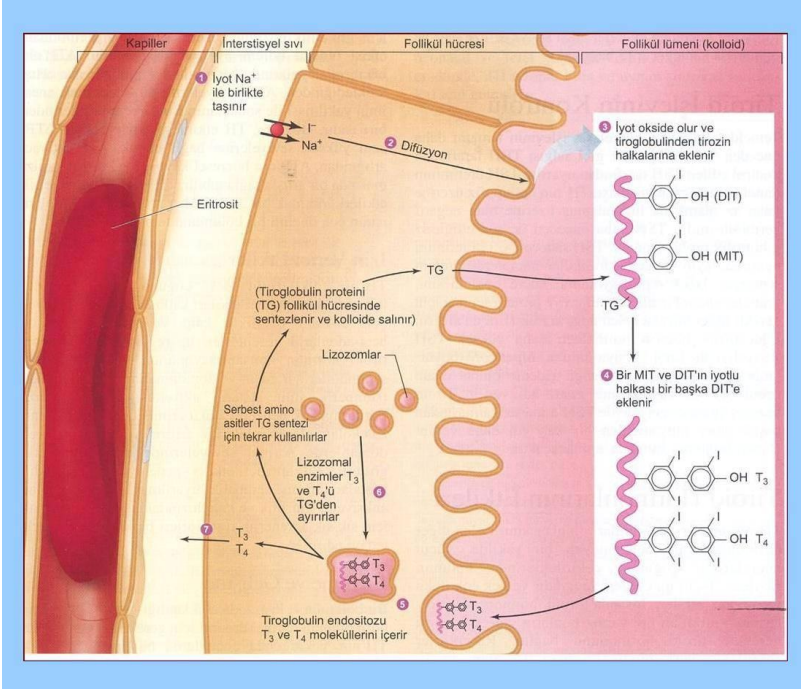
Şekil 3.4. : Monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşumu

Bu oluşumlar hormonal olarak inaktif prekürsör bileşiklerdir. Bundan sonraki birkaç dakika, saat veya günler içinde giderek artan miktarda DİT birbirine bağlanır ve sonuçta T4 oluşur (Ayyıldız, 1998). Ayrıca bir molekül MİT ile bir molekül DİT'in birbirine bağlanması ile de T3 oluşur (Ayyıldız, 1998;Yaman, 2016). Bu reaksiyon "Coupling" olarak bilinir ve tiroglobulin molekülü içinde şekillenir.



Şekil 3.5. : T4 hormonunun oluşumu

Tiroid hormonları oluşuktan sonra tiroglobulinin kendisi kan içine serbest hale gelemmez. Bunun yerine önce T4 ve T3 tiroglobulinden ayrılır.



Şekil 3.6. : Tiroid hormon sentezinin aşamaları (anonim)

(<https://www.facebook.com/photo?fbid=887883341254395&set=a.476197589089641>)

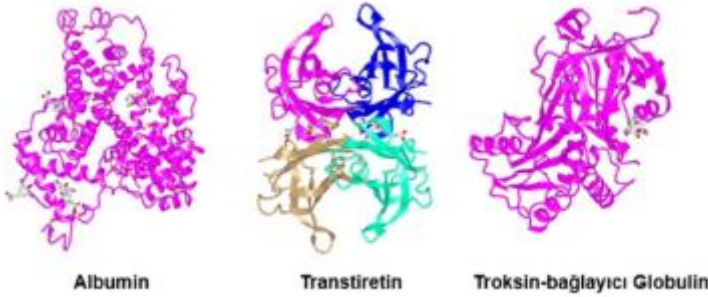
Tiroid bezinden serbest hale gelen tiroid hormonlarının yaklaşık %93'ü T_4 , geri kalan %7'si T_3 'dür. Ancak birkaç gün sonra, T_4 'ün % 30'u ilave T_3 'ü oluşturmak üzere deiyodine olur ve serumdaki T_3 miktarının % 80'ninden fazlası T_4 'ün deiyodine olması ile sağlanır. Tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesi, iyot atomunun tirozin halkasındaki konumuna bağlı olarak şekillenir. Tirosin molekülünün dış halkasında bulunan iyot atomunun 5' pozisyonundan uzaklaştırılması (5'-deiyodinasyon) sonucu, fizyolojik olarak en aktif tiroid hormonu olan 3,5,3'-triiodotironin oluşur. Buna karşılık, T_4 'ün iç halkasında gerçekleşen 5-deiyodinasyon, biyolojik olarak inaktif bir metabolit olan 3,3',5'-triiodotironin (Reverse- T_3 , rT_3)'ün oluşumuna neden olur. Daha ileri düzeydeki deiyodinasyon süreçleri ise hormonun biyolojik etkinliğinin tamamen kaybolmasına yol açar. T_4 ve T_3 hormonları işlevsel olarak benzer nitelikler taşısa da, etki başlangıç hızları ve biyolojik güçleri bakımından önemli farklılıklar gösterirler. T_3 , T_4 'e kıyasla yaklaşık dört kat daha güçlü bir metabolik etkiye sahiptir. Ancak, kandaki serbest T_3 düzeyine oranla çok daha düşük konsantrasyonlarda bulunur ve dolaşımdaki yarı ömrü oldukça kısadır. Tiroid hormonlarının yalnızca serbest fraksiyonları hücre zarını geçerek hücre içine alınabilir. T_3 hormonunun hücre içine girdikten sonra nükleer reseptörlere

bağlandığı bilinmektedir; buna karşın, T4'ün hücre içine giriş mekanizması ve bu düzeydeki etkisi halen tartışmalıdır (Ayyıldız, 1998).

3.2. Tiroid Hormonlarının Taşınması

Tiroid hormonları plazmada iki formda bulunur: Serbest halde ve taşıyıcı proteinlere bağlı olarak. Total plazma T4'ün (TT4) yaklaşık %0,03'ü ve total T3'ün (TT3) yaklaşık %0,3'ü serbest formda bulunur ve yalnızca bu serbest fraksiyon biyolojik olarak aktiftir. Serbest hormon fraksiyonları aynı zamanda dokularda da bulunduğundan, metabolik durumla olan ilişkileri, total hormon konsantrasyonlarına kıyasla çok daha güçlüdür (Ayyıldız, 1998).

Tiroid hormonları, dolaşımda spesifik taşıyıcı proteinlere bağlanarak taşınır. Bu taşıyıcı proteinler arasında başlıca tirozin bağlayıcı globulin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbümin (transtiretin, TTR) ve albumin yer alır. Albumin, serumda TTR'den 100 kat, TBG'den ise 2000 kat fazla bulunmasına rağmen, bağlanma afinitesi TTR'ye kıyasla 50 kat, TBG'ye göre ise yaklaşık 7000 kat daha düşüktür. Sonuç olarak, TBG serum T4'ünün %75'ini, TTR %20'sini, albumin ise %5'ini bağlar (Ayyıldız, 1998; Özgeriş, 2011).



Şekil 3.7. : Tiroid hormonlarını taşıyan proteinler (anonim)
(<https://www.sporeus.com/bilim/tiroid-hormonu-tetiklenmesi-salinimi-ve-engellenmesi/>)

3.3. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

Tiroid hormonları hücre içine alındığında, T3 doğrudan nükleer reseptörlere bağlanır. T4 ise sitoplazmada T3'e dönüştürülerek etkisini dolaylı yoldan gösterir. T3-reseptör kompleksi, çekirdek içinde DNA'ya bağlanarak mRNA sentezini hızlandırır ve böylece metabolik olayların yönü ve hızı belirlenir. Tiroid hormonları hücrelerde oksidasyon ve fosforilasyon olaylarını hızlandırıp, enzim aktivitelerini artırarak hücre gruplarında metabolik olayları hızlandırır. Tiroid hormonları miktarı eşik değeri aştığında, hipofiz bezinden TSH salgılayan

hücrelerin özel reseptörleri ile T3 hormonu bağlanır ve geriye olumsuz bildirim mekanizması aktifleşerek TSH miktarı azaltılır. Tersî durumda tiroid hormon düzeyi eşik değerin altına düşünce yakalanan reseptörler serbest bırakılır. Buradan yeter miktarda TSH salgılanarak tiroid bezinin T3 ve T4 salgılaması sağlanmaya çalışılır (Yaman, 2016).

4. TİROİD HORMONLARI FONKSİYONLARI

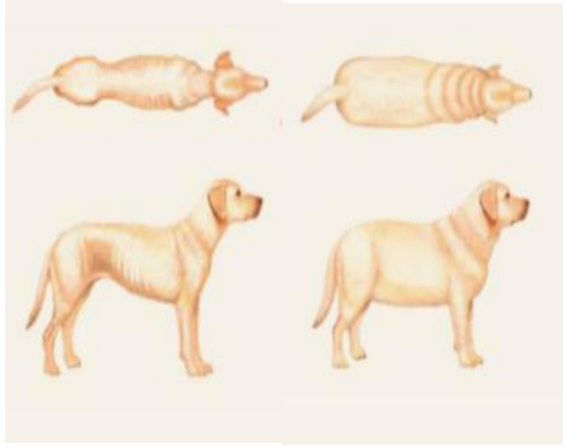
Tiroid hormonları vücutta başlıca iki büyük etki gösterirler: Beyin, retina, dalak, testisler ve akciğerler hariç olmak üzere bütün dokularda metabolik aktiviteyi arttırmalar. Mental, fiziksel ve seksüel gelişmeyi stimule etmede görev alırlar (Liman, 2016).

➤ Tiroid hormonları, oksijen tüketimini ve buna bağlı olarak bazal ısı üretimini artırarak kalorienlik etki gösterirler. Tiroid hormon eksikliği durumunda (hipotiroidizm), bazal metabolizma hızı normalin %30–40 altına düşerken; hipertiroidizmde ise bu oran, normalin %50–100 üzerine kadar çıkabilir (Ayyıldız, 1998).

➤ Tiroid hormonları, tüm vücut hücrelerinin büyüme ve gelişmesini ile enerji metabolizmasını düzenleyen temel hormonlardır (Ayyıldız, 1998; Liman, 2016).

➤ Karbonhidrat metabolizmasını etkilerler ve bütün karbonhidrat metabolizması reaksiyonlarını uyarırlar. Yani, hücrelerde glikoz tutulması, glikoliz, glikoneogenezis, sindirim kanalından glikozun emilmesi ve hatta insülin salgılanmasını arttırmak üzerine etkileri bulunmaktadır. Bu işlevlerini hücre enzimlerinin artışı ile gerçekleştirirler. Tiroid hormonlarının düşük dozları anabolik etkiye sahipken yüksek dozları ise katabolik etkiye sahiptir (Liman, 2016; Kan, 2022).

➤ Gastrointestinal sisteme olan etkilerinden dolayı sindirim kanalından karbonhidrat emilimini artırıp hücrelerin glikoz tutmasını kolaylaştırırlar. Tiroit hormonları motilite ve gastrointestinal sekresyonların üretilmesinde artışa sebep olur ve genellikle ishale neden olurlar. Tiroit hormon azlığı ise tam tersi kabızlığa neden olur. Tiroit hormonları arttığında iştahı artırır ve buna bağlı kilo aldırması beklenebilir. Fakat metabolizma hızı çok arttığı için canlı zayıflayabilir. Hipotiroidide vücut ağırlığı artarken hipertiroidide ise azaldığı belirlenmiştir (Aygün, 2020).



Şekil 4.1. : Tiroid hormonlarına bağlı kilo kaybı ve artışı (anonim)
(<https://www.uniquepetfood.com.tr/yavru-kopek-bakim-rehberi/vucut-kondisyonu/>)

➤ Lipid metabolizmasını etkilerler ve onların sentezini, mobilizasyonunu ve katabolizması üzerine görev alırlar. Lipid metabolizmasını stimüle eder gibi görünseler de etkilerinin çoğu katabolik etki şeklinde gerçekleşir. Plazma kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerini aktif olarak dolaşımdan uzaklaştırmada görev alırlar (Ayyıldız, 1998; Liman, 2016; Aygün, 2020; Kan, 2022).

➤ Tiroid hormonları, protein metabolizmasını hem anabolik hem de katabolik yönde etkileyebilir. Hücrelerin yapısal proteinlerinin sentezlenmesinde rol oynayan bu hormonlar, aynı zamanda büyüme süreçleri için de gereklidir. Tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerindeki etkileri, genel metabolik aktivitenin düzenlenmesinde temel bir rol oynar. Protein sentezinin artması, özgül enzimlerin üretimini de tetiklemekte; bu da diğer metabolik süreçlerin hızlanmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, farklı dozlarda tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmış; düşük dozlarda büyüme hormonu ile birlikte sinerjik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Ayyıldız, 1998; Kan, 2022).

➤ Enzim aktivitelerini artırdığı için vitamin gereksinimlerini de arttırırlar. Buna bağlı hipotiroidizmde vitamin eksikliği şekillenir (Liman, 2016; Aygün, 2020).

➤ Kalp ritmini arttırırlar (Liman, 2016).

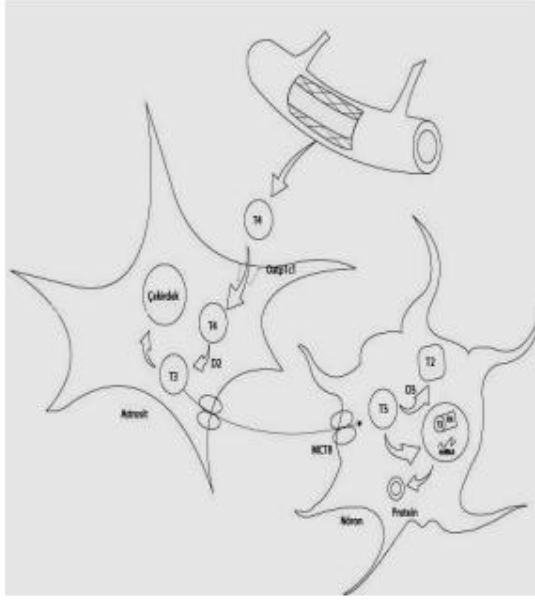
➤ Kalsitonin hormonu osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu baskılar ve kalsiyum salınımını azaltmada görev alır. Böylece kan kalsiyum düzeyini düşürür. Ayrıca kalsiyumun renal reabsorpsiyonunu azaltarak plazma kalsiyum seviyesini de düşürmüş olur (Liman, 2016). Tiroid hormonlarının kemik yapım ve yıkımı üzerine olan etkisi sebebi ile yavrluk çağında tedavi edilmeyen hipotiroidizm, büyüme geriliğine ve hatta büyümenin durmasına, endokondral ossifikasyon bozukluklarına, gecikmiş kemik yaşına ve kalıcı boy

kısalığına neden olabilir. Tiroid hastalıkları sıklıkla kalsiyum ve fosfor homeostazında bozukluklara neden olmakta, sekonder osteoporozun da önemli bir nedeni olduğu belirtilmektedir (Kan, 2022).

➤ Tiroid hormonlarındaki azalma, metabolik süreçlerin yavaşlamasına neden olmakta; bu durum kemik iliği fonksiyonlarını etkileyerek eritrosit üretiminin azalmasına yol açmaktadır. Tiroid hormon eksikliği, B12 vitamini, folik asit ve demir gibi hematopoetik maddelerin yetersizliğiyle ilişkilendirilebilmekte ve bu durum anemi gelişimini tetikleyebilmektedir. Yapılan araştırmalarda, hipotiroidi tanısı konulan köpeklerde normokromik ve normositik anemi insidansının %25-30 oranında arttığı bildirilmiştir (Ayyıldız, 1998).

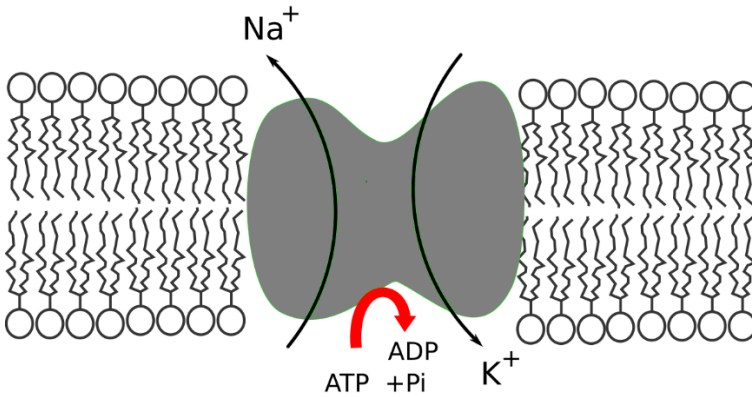
➤ Bazal metabolizma hızı (BMH), günlük enerji tüketiminin yaklaşık %60-75'ini oluşturmakta olup, vücut ağırlığının düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Tiroid hormonlarının, Na^+/K^+ -ATPaz pompa proteinlerinin sayısını artırdığı ve böylece bazal metabolizma hızını yükselttiği bilinmektedir. Hipertiroidizmde, Na^+/K^+ -ATPaz pompa aktivitesinin artışı sonucu bazal metabolizma hızında artış, yağ dokusu ve kas kütlelerinde belirgin bir yükselme gözlenirken; hipotiroidizmde ise bu parametrelerde azalma meydana gelmektedir (Kan, 2022).

➤ Tiroid hormonları özellikle gebelik döneminde merkezi sinir sisteminin (MSS) normal fizyolojik ve morfolojik gelişimi açısından kritik öneme sahiptir. Bu hormonlar, başta miyelinizasyon ile nöronal ve glial hücre farklılaşması olmak üzere çeşitli genlerin aktivitesini düzenleyerek sinir sisteminin sağlıklı gelişimini destekler (Öner ve Öner; 2012). Gelişim döneminde tiroid hormonlarının yetersizliği, geri dönüşümsüz zeka geriliği ve nörolojik disfonksiyonlara neden olabilmektedir. Erişkin bireylerde tiroid hormonları ruh hali üzerinde de etkili olup, tiroid hastalıklarının bazı psikiyatrik belirtilerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, tiroid hormon eksikliğinin hem maternal hem de fetal hipotiroidizm sonucunda ortaya çıktığını göstermektedir. Özellikle gebeliğin erken evrelerinde, maternal hipotiroidizmin fetusun nörogelişimi üzerindeki etkisi vurgulanmakta; anne karnındaki beyin gelişiminde, plasenta yoluyla fetüse iletilen tiroid hormonlarının yaşamsal öneme sahip olduğu belirtilmektedir (Kan, 2022).



Şekil 4.2. : Nöronlar yardımıyla taşınan tiroid hormonları (anonim)
(https://tip.fusabil.org/pdf/pdf_FUSABIL_863.pdf)

➤ Hücre zarında yer alan sodyum ve potasyum iyonları, su ve besin maddelerinin taşınmasında kritik rol oynayan $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$ enziminin temel bileşenleridir. Bu enzim, hücre içi ve dışı iyon dengesinin sağlanmasında önemli bir görev üstlenmektedir. Tiroid hormonları ise, çeşitli dokularda sodyum-potasyum pompalarının aktivitesini düzenleyerek bu taşıma sürecinin etkinliğini artırmada rol oynamaktadır (Kan, 2022).



Şekil 4.3. : $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$ pompası (anonim)
(<https://tr.wikipedia.org/wiki/Na%2B/K%2B-ATPaz>)

➤ Tiroid hormonları ile katekolaminler arasında önemli bir etkileşim bulunmaktadır. Böbreküstü bezinin medulla bölgesinden salınan adrenal ve noradrenalin, tiroid hormonlarından tiroksin aracılığıyla artış göstermektedir. Tiroid hormonlarının uygulanması, adrenalinin lipolitik etkisini artırmakta ve adrenerjik sinirlerin aktivasyonunu kolaylaştırmaktadır. Ancak adrenerjik sinirlerin bloke edilmesi durumunda, tiroid hormonlarının kalorienik etkisi ortadan kalkmaktadır. Bu nedenle, hipertiroidi tedavisinde beta-adrenerjik blokaj etkisi gösteren propranolol sıklıkla tercih edilmektedir (Yaman, 2016).

➤ Tiroid hormonları deride kıl foliküllerinin gelişimi ve sebasöz bezler üzerindeki etkileriyle birlikte protein sentezi üzerindeki etkileriyle derinin yapısını da etkiler (Aytuğ, 2021).

➤ Tiroid hormonlarının dişi ve erkeklerde üreme üzerine de etkileri bulunmaktadır (Aytuğ, 2021).

5.TİROİD BEZİ FONKSİYON BOZUKLUKLARI

5.1. Hipotiroidizm

Köpeklerin tiroid bezi ile ilgili hastalıklarının yaklaşık %90'lık bölümünü oluşturur (Koral, Sevinç 2017). Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenindeki herhangi bir noktada meydana gelebilecek bir bozukluk tiroid hormon yetersizliğine sebep olur, ancak klinik olarak gözlenen hipotiroidizm olgularının yüzde 95'inde problem tiroid bezinin kendisinde meydana gelen bozukluklardan kaynaklanmaktadır (primer hipotiroidizm). Yetişkin dönemde gelişen primer hipotiroidizmin en yaygın iki sebebi lenfositik tiroiditis ve tiroid bezinin idiopatik atrofisidir ve bunlar hipotiroidizmde eşit derecede rol oynamaktadır. Hipotiroidizmin daha nadir olarak görülen sebepleri ise iatrojenik durumlar, tiroid bezinde gelişen tümörler ve konjenital (ya da genç yaşta gelişen) hipotiroidizm olarak belirlenmiştir (Koral ve Sevinç, 2017; Aytuğ, 2021). Son yıllarda minyatür köpek ırklarında artan sıklıkla konjenital hipotiroidizm teşhis edilmektedir. Bu hastalarda, serum total ve serbest T4 konsantrasyonları az ve TSH konsantrasyonu fazladır. Böyle hastaların oral tiroid hormon replasmanlarına cevapları çok iyidir (Koral ve Sevinç, 2017). Hipotiroidizm, primer (tiroid bezi), sekonder (hipofiz) ve tersiyer (hipotalamus) olarak sınıflandırılabilir. Sentral hipotiroidizm ise defektin tam olarak nerede olduğunun belirlenemediği vakalarda kullanılan bir tanımdır. Problem, hipofiz bezi ya da hipotalamus ile ilgili olabileceği gibi bir ya da daha fazla hormon (TRH ya da TSH) yetersizliği ile ilgili de olabilmekte ve TRH ve TSH rezistansından dolayı da görülebilmektedir (Koral ve Sevinç, 2017).

5.1.1. Primer hipotiroidizm

Hipotiroidizm olgularının %95'ini oluşturmaktadır (Koral ve Sevinç, 2017; Aytuğ, 2021).

•Lenfositik tiroiditis (otoimmün tiroiditis): Diğer ismi hashimoto hastalığıdır (Aytuğ, 2021). Primer hipotiroidizmlı köpeklerin %80'inden fazlasını, otoimmün ya da lenfositik tiroiditis olarak da bilinen bu hastalık oluşturmaktadır. Bu hastalıkta, tiroid bezi giderek artan bir şekilde tahrip edilmiştir (Koral ve Sevinç, 2017). İmmun ilişkili olan hastalık, makrofajların, plazma hücrelerinin, lenfositlerin tiroid bezine infiltrasyonu ile karakterizedir ve bu durumu takiben sekonder fibrozis oluşurmasından sorumludur. Otoimmün tiroiditis, tiroglobülin, T₄ ve T₃'e karşı otoantikorların gelişimi ile şekillenmektedir (Aytuğ, 2021). Tiroid oto antikorlarının en yüksek belirlendiği köpek ırkları Great Dane, Irish ster ve Old English Sheepdog'dur (Koral ve Sevinç, 2017).

•İdiopatik atrofi: Tiroid bezi atrofisinin sebebi tam olarak belirlenememiştir. Normal tiroid parankim dokusu kaybolur ve yerine yağlı doku geçer (Koral, Sevinç 2017). Hücresel infiltrasyon bulunmaz. Lenfositik tiroiditisin geç ilerleyen evresi ile gelişebilir (Aytuğ, 2021). Bu durum, özellikle Alman Çoban köpeklerinde hipofizdeki konjenital malformasyonlardan dolayı da görülebilir. Hipofiz bezindeki malformasyonlar, TSH ve Growth hormon yetersizliklerine sebep olur. Köpeklerde TSH ve Growth hormon her ikisi birlikte tiroid bezinin hormon üretiminden sorumludur (Koral ve Sevinç; 2017).

•Neoplazi: Normal tiroid dokusunun yerini neoplastik dokunun almasıdır.

•Hormon dengesizlikleri: Tiroid hormon yetersizliği veya dishormonogenezis olgularından dolayı gözlenebilir (Aytuğ, 2021).

5.1.2. Sekonder hipotiroidizm

Olguların <%5'ini oluşturmaktadır.

• Sekonder hipotiroidizm; hipofizer tirotropin hormonunun (TSH) yetersiz salgılanması sonucu oluşabilmektedir. TSH'ın uzun süre yetersizliği tiroid bezinin folliküler atrofisine neden olmaktadır.

• Genç köpeklerde büyüme hormonu yetersizliğinden dolayı gözlenir.

• Yaşlı köpeklerde ise genellikle hastalık veya yetersiz beslenme nedeniyle hipofizin supresyonu sonucu oluşmaktadır.

• Glukokortikoidler veya diğer intrakraniyal hastalıklar da sekonder hipotiroidizme neden olan diğer faktörlerdir.

5.1.3. Tersiyer hipotiroidizm

Tersiyer hipotiroidizmin nedeni, tirotropin salgılatan hormon (TRH) yetersizliği sonucu oluşmaktadır. Bu durum konjenital (TRH reseptör eksikliği) veya hipotalamik tümörler sonucunda gözlenebilir (Aytuğ, 2021).

5.1.4. Duyarlılık (İrk ve Yaş)

- Orta yaşlı (genellikle 2-6 yaşları arasında), kısırlaştırılmış dişi köpekler ve kastre edilmiş erkek köpeklerde görülme oranı fazladır (Aytuğ, 2021).
- Hipotiroidizm orta ve büyük ırk köpeklerde daha yaygın gözlenir (Koral ve Sevinç, 2017; Aytuğ, 2021).
- Otoimmün tiroiditis ve hipotiroidizme genetik yatkınlığı olan ırklar Great Dane, Doberman, Borzoi ve Beagle olarak söylenebilir.
- Diğer predispoze ırklar Golden Retriever, Irish Setter, Miniature Schnauzer, Dachshund, Cocker ve Poodle'dır (Aytuğ, 2021).

5.1.5. Klinik bulgular

Klinik bulgular tiroid bezinin %75'i yıkıma uğradıktan sonra görülmektedir (Aytuğ, 2021). Hipotiroidizm ile ilgili klinik bulgular, vücutta tiroid hormonların etkilediği alanlara göre geniş bir dağılım göstermektedir (Koral ve Sevinç, 2017).

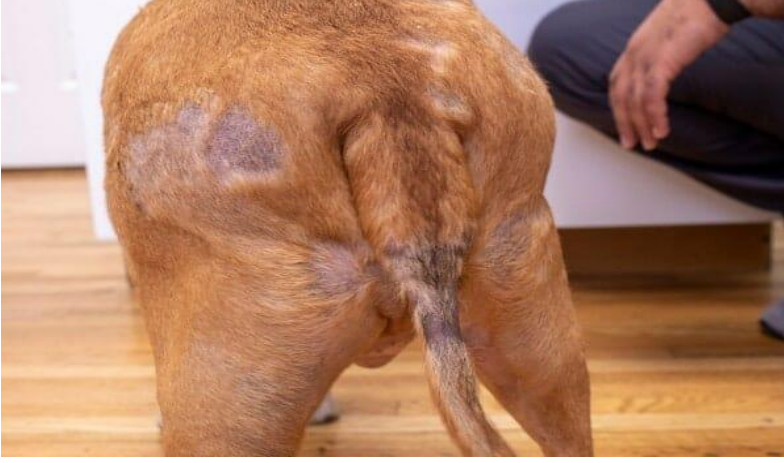
5.1.5.1. Genel durum

- Hipotiroidizm hastalarda sıkça görülen bulgular; metabolik hızın azalması ve serebral hipoksiyle ilişkili olmaktadır (Aytuğ,2021). Mental durgunluk ve egzersiz intoleransı diğer bulgulardır arasındadır (Koral ve Sevinç, 2017; Aytuğ, 2021).
- Metabolik hızın azalması ve iştahın artması nedeniyle hastalanan köpeklerin birçoğu çok fazla kilo alır (Koral ve Sevinç, 2017; Aytuğ, 2021).
- Metabolik hızın azalması ile ilişkili olarak ısı üretimi azalmakta ve hastalarda hipotermi gözlenmektedir (Aytuğ, 2021). Hastalarda soğuğa karşı intolerans oluşur (Koral ve Sevinç, 2017).

5.1.5.2. Dermatolojik bulgular

Bu hormonlar, kısmen keratinositler üzerindeki etkilerinden dolayı epidermal farklılaşmada regülatör bir rol oynamaktadır. Kılların ömürleri anajen, katajen ve telojen fazlar olarak adlandırılan üç evrede tamamlanır. Anajen evre kılların aktif olduğu en sağlıklı ve hızlı büyüdüğü evredir. Katajen evre, dinlenme dönemidir ve canlı hücrelerin aktivitesi yavaşlamıştır. Telojen evre ise kılların uzamasının durduğu dökülme dönemidir. Azalan tiroid hormonları, kıl foliküllerinde telojen fazın devam etmesine ve anajen fazın inhibisyonuna neden olmaktadır. Sonuçta hipotiroidizimli hastalarda önemli dermatolojik bulgular görülmektedir (Koral ve Sevinç, 2017).

- Bilateral simetrik non-pruritik trunkal alopesi bulunur (Koral ve Sevinç, 2017; Aytuğ, 2021).



Şekil 5.1. : Hipotiroidizme bağlı alopesi (anonim)
(<https://toegrips.com/hypothyroidism-in-dogs/>)

- Kuyruk bölgesindeki kıl kaybı çok karakteristiktir, fare kuyruğu görüntüsü oluşur (Koral ve Sevinç, 2017; Aytuğ, 2021).



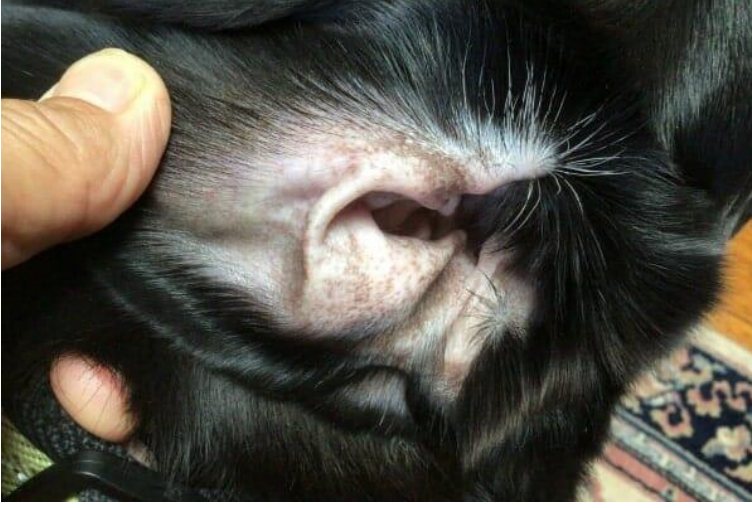
Şekil 5.2. : Hipotiroidizme bağlı fare kuyruğu görüntüsü (Ekmekçi, 2025)

- Mat, kuru, düzensiz, kolay koparılabilen kıl örtüsü başlıca bulgulardandır ve kılların tekrar çıkması yavaşlamıştır (Çakıroğlu ve ark, 2007; Koral ve Sevinç, 2017; Aytuğ, 2021). Komedonlar belirginleşmiştir (Aytuğ, 2021).



Şekil 5.3. : Hipotiroidizme bağlı zayıf tüy örtüsü ve alopesi (Tekin Balık, 2025)

- Herhangi bir sebeple kırılan ya da tıraş edilen kılların uzamaması, ilk olarak hipotiroidizm şüphesini uyandırır (Koral ve Sevinç, 2017).
- Hipotiroidizm’li köpeklerin yaklaşık %20’sinde generalize alopesi gözlenmez (Koral ve Sevinç, 2017).
- Hiperpigmentasyon gözlenir (Koral ve Sevinç, 2017; Aytuğ, 2021).



Şekil 5.4. : Bir köpeğin kulağında hiperpigmentasyon (anonim)
(<https://toegrips.com/hypothyroidism-in-dogs/>)

- Azalan humoral ve T hücre fonksiyonları nedeni ile pyoderma şekillenir (Aytuğ, 2021).
- Seborrhea oleosa, seborrhea sicca ve seborrhea dermatitis oluşur (Aytuğ, 2021). Sebore genellikle hastaların kulak kepçesi kenarlarında dikkat çeker (Koral ve Sevinç, 2017).
- Miksödem: Mukopolisakkaritlerin ve hiyalunorik asitin dermisde birikmesi ile karakterizedir, bunun sonucunda hipotiroidizmin tipik yüz ifadesi oluşmuş olur (Aytuğ, 2021). Fasial deri kıvrımlarının kalınlaşması, şişmesi ve üst göz kapaklarında düşme bu ifadelerdendir (Koral ve Sevinç, 2017).



Şekil 5.5. : Hipotiroid bir köpekte trajik yüz ifadesi (anonim)
(<https://toegrips.com/hypothyroidism-in-dogs/>)

- Bazı hipotiroidik köpeklerin kıl örtüsünde belirgin çizgili desenler gözlenebilir (Koral ve Sevinç, 2017).
- Epidermisin normal bariyer fonksiyonunun bozulmasına bağlı sekonder olarak deri ve kulaklarda rekürrent bakteriyel ve maya enfeksiyonları oluşabilir. Hipotiroidizm’li vakalarda, Malasseziosis, Demodicosis, Otitis eksterna gibi kulak enfeksiyonları ve rekürrent bakteriyel piyoderma, sekonder deri ve kıl örtüsü bozuklukları daha sık görülür (Koral ve Sevinç, 2017).

5.1.5.3. Kardiyovasküler bulgular

- Bradikardi, kalp vurumlarında zayıflama, atım hacminde, nabzın kuvvetinde ve dolgunluğunda azalma, kardiyak aritmiler görülebilir (Gönül ve ark. ; 2002).
- Reversible kardiyomiyopati: Genellikle subklinik olarak gözlenir.

Tiroid hormonları, beta-adrenerjik reseptörlerin kalpteki aktivitelerinde görevlidir. Tiroid hormon seviyelerindeki azalma, miyokardiyal kontraksiyonların azalmasına neden olur. Kardiyak kaslara miksödematöz infiltrasyon şekillenmesi ve koroner aterosklerozis problemi gelişimine katkıda bulunan diğer etkenlerdendir. Hastalanan birçok köpekte kalp yetmezliğinin klinik bulguları gözlenmez (Aytuğ, 2021).

5.1.5.4. Aterosklerozis

- Şiddetli hipotiroidizm ile ilişkili kronik hiperlipidemi ve hiperkolesterolemiye sekonder olarak şekillenmektedir. Arteriyel duvarın iç tabakalarında kolesterol yüklü plakların birikmesi ile belirlenir (Aytuğ, 2021).

- Hipotiroidi'li hastalarda hiperlipidemi ile ilişkili olarak sekonder oküler anormallikler (anterior uveitis ve korneal lipid birikimi) görülebilmektedir (Koral ve Sevinç, 2017).

- Klinik bulgular, vasküler tıkanma ve takiben hipoksi sonucunda gözlenir. Lezyonlar daha çok abdominal, iliak, koroner ve serebral arterlerde oluşur (Aytuğ, 2021).

5.1.5.5. Periferik sinir sistemi (PSS)

- Alt motor nöron bulguları, vestibular yetersizlikler, fasiyal sinir paralizisi, megaözafagus, laringeal paralizis, kaslarda güçsüzlük ve bilek eklemlerinden itibaren ayakların sürüklenmesi hipotiroidizm olgularında saptanan bulgulardandır (Koral ve Sevinç, 2017; Aytuğ, 2021).

Bu tip nöropatilerin sinirlerde mukopolisakkarit birikimi ve metabolik anormallikler sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (Aytuğ, 2021).

5.1.5.6. Merkezi sinir sistemi (MSS)

- Yıpranmış mental durum, disoriantasyon, metabolik hızın azalması, arteriosklerozis, serebral miksödem neden olan etkenlerdendir.

- Miksödem uyuşukluk ve koma: Şiddetli hipotiroidizm ile ilişkilidir. Etkilenen hastalarda hipotermi, hipoventilasyon, güçsüzlük ve bası uygulandığında iz bırakmayan ödem oluşur. Bu durum daha çok doberman ırklarında görülür (Aytuğ, 2021). Ayrıca ataksi, nöbetler, başın titremesi, kendi etrafında dönme ve kranial sinir disfonksiyonu gibi sentral sinir sistemi bulguları da kanin hipotiroidizm ile ilişkili olabilir (Koral ve Sevinç, 2017).

5.1.5.7. Miyopatiler

- Tip II kas fiber atrofi ile ilişkili olarak güçsüzlük, kaslarda aşırı zayıflık, egzersize intolerans, anormal elektromyografi gibi bulgular oluşur (Aytuğ, 2021).

5.1.5.8. Reprodüktif bulgular

- Dişilerde: infertilite, düzensiz siklus, ölü doğum veya yavruların zayıf doğmaları, gelişememeleri ve kısırlaştırılmamış dişilerde zamansız süt üretimi görülebilir.

- Erkeklerde infertilite, azalmış libido, sperm sayısında azalma ve testis atrofisi görülebilir (Aytuğ, 2021).

5.1.5.9. Gastrointestinal bulgular

- Nadiren konstipasyon veya ishal görülebilir (Koral ve Sevinç, 2017; Aytuğ, 2021).

5.1.5.10. İnsülin direnci

- Hipotiroidizmin neden olduğu insülin direnci diabetes mellitus'a zemin hazırlayabilir (Aytuğ, 2021).

5.2. HİPERTİROİDİZM

Hipertiroidizmin genellikle yaşlı köpeklerde görüldüğü, genç köpeklerde ise nadiren rastlandığı bildirilmektedir. Genç bireylerde hipertiroidizme ilişkin yalnızca tek bir olgu rapor edilmiştir. Bu vakada, hipertiroidi tanısı doğrulanan 2 yaşındaki bir köpekte, metastatik hiperfonksiyonel tiroid karsinomu kökenli, ektopik yerleşimli intrakardiyak tiroid tümörü (struma cordis) tespit edilmiştir. Ayrıca, 8, 9 ve 13 yaşlarındaki köpeklerde de tiroid kaynaklı intrakardiyak tümör vakaları kayıtlara geçmiştir.

5.2.1. Hipertiroidizmin Klinik Bulguları

Hipertiroidizmin en belirgin semptomları arasında sürekli kilo kaybı, aşırı iştah (polifaji), hiperaktivite veya artmış hareketlilik, lokalize alopesi, tüylerde matlaşma veya keçeleşme, poliüri, polidipsi, kusma, ishal ve saldırgan davranışlar yer almaktadır.



Şekil 5.6. : Hipertiroidizimli bir köpekte aşırı kilo kaybı
(<https://dogtime.com/dog-health/53833-hyperthyroidism-dogs-symptoms-causes-treatments>)

5.2.1.2. Kardiyolojik Bulgular

Hipertiroidizmli bireylerde taşikardi sık görülür. Ayrıca elektrokardiyografide (EKG) R dalgası amplitüdünde artış (lead II), sağ dal bloğu, sol anterior fasiküler blok, QRS kompleksinde genişleme, atriyal ve ventriküler büyüme gibi anomaliler gözlenebilir. Toraks radyografilerinde kardiyomegali, pulmoner ödem ve plevral effüzyon gibi bulgular saptanabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Akgül, M. B. (2013). Kedi ve Köpeklerde Endokrin Sistem Cerrahisi. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 32(2), 45-52.
- Aygün, H. (2020). Tiroit fizyolojisi. In S. Yavaş Gül (Ed.), Tiroid hastalıklarında multidisipliner yaklaşım (pp. 11–21). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Aytuğ N, Endokrin Sistem Hastalıkları ,*Köpek ve Kedilerin İç Hastalıkları*, 2021, 352-400
- Ayyıldız, G. (1998). *Ratlarda deneysel hipotiroidi olaylarında klinik patolojik bulgular* (Yayımlanmamış doktora tezi). İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Çakıroğlu, D., Sancak, A. A., Meral, Y., & Kazancı, D. Köpeklerde hipotiroidizm teşhisinde protirelin stimülasyon testinin yeri. *KAFKAS ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ DERGİSİ*, 13(2).
- Dorresteijn G. ve Wolschrijn C.F., Glandula Endocrinae, *Veteriner Anatomi Konu Anlatımı ve Atlas*, 2018, 216-223
- Dursun N, Glandula Endocrinae, *Veteriner Anatomi* 2, 2008, 179-185
- Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, C. J. G. (2018). Glandula endocrinae (O. Ekim, Çev.). İçinde R. M. Hazıroğlu & A. Çakır (Çev. Ed.), *Veteriner anatomi: Konu anlatımı ve atlas* (4. baskı, s. 216–223). Güneş Tıp Kitabevleri.
- Eşrefoğlu M, Endokrin Sistem, *Genel ve Özel Histoloji*, 2004, 275-277
- Girgin ve ark., Endokrin Sistem, *Veteriner Özel Histoloji*, 2016, 67-117
- Gönül, R., Bakırel, U., & Dodurka, T. (2002). Hipotiroidili Bir Köpekte Elektrokardiyografik ve Ekokardiyografik Değişiklikler. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28(1), 31-39.
- Kan, F. (2022). *Hipotiroidi oluşturulan ratlarda borun tiroid fonksiyonları ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin araştırılması* (Doktora tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü). Afyonkarahisar.
- Karslı, S. (2020). *Antitiroid ilaç tedavisine bağlı major istenmeyen etki gelişen hastaların retrospektif değerlendirilmesi* (Tıpta uzmanlık tezi). İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi.
- Liman, N. (2016). Endokrin sistem. İçinde A. Özer (Ed.), *Veteriner Özel Histoloji* (s. 67–117). Dora Yayınevi.
- Maden, M. ve Çuhadar, F. (2013). Kedi ve Köpeklerde Endokrin Hastalıkların Laboratuvar Tanısı. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi*, 4 , 35-60.

- Öner, H., & Öner, J. (2012). Tiroid Hormonlarının Beyin Gelişimi Üzerine Moleküler Etki Mekanizmaları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 26(2), 97-101.
- Özgeriş, F. B. (2011). *Hiper ve hipo tiroidli hastalarda plazma asimetrik dimetil arginin, nitrik oksit seviyeleri ve endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesinin tayini* (Yüksek lisans tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı).
- Sevinç, M., & Koral, E. (2017). Köpeklerde hipotiroidizm ve deriye yansıması. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Science Internal Medicine-Special Topics*, 3(3), 253-257
- The Ohio State University. (t.y.). *Thyroid gland. In Veterinary Histology*. Ohio State University. <https://ohiostate.pressbooks.pub/vethisto/chapter/thyroid-gland/>
- Yaman K, Hormonal Sistem, *Fizyoloji*, 2016, 405-450

BÖLÜM 49

Pet Hayvanlarında Üriner Sistem ve Fonksiyonel Özellikleri

Elif Bilge Kemer¹ & İhsan Kısadere²

¹ Vet. Hek., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, ORCID: 0009-0004-7742-2313

² Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-0732-0464

1. GİRİŞ

Canlının vücudunda üriner sistem metabolik son ürünlerin idrar yolu ile atılmasını sağlarken, aynı zamanda vücut için önemli olan maddelerin atılımını engellemeye çalışır. Üriner sistemin bir parçası olan böbrekler; fonksiyonlarını böbreklere gelen kanın süzülmesi (filtrasyon), vücut için yararlı maddelerin geri emilmesi (rezorbsiyon) ve vücuda zararlı maddelerin kandan tübül sıvısına verilmesi (tübüler sekresyon) gibi mekanizmalarla gerçekleştirir (Öztürk, 2019).

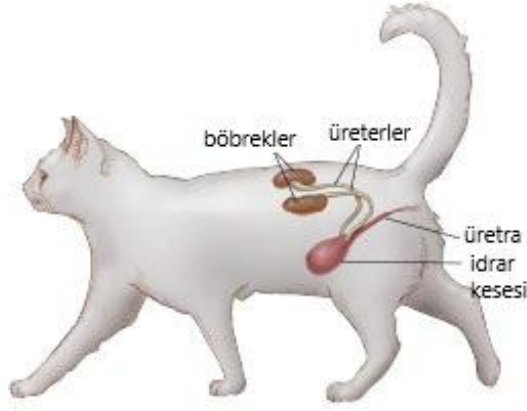
Böbreklerin başlıca görevleri; vücut su ve elektrolit dengesini korumak, metabolik atıkların vücuttan atılmasını sağlamak, hormon, ilaç vb. gibi biyoaktif maddeleri uzaklaştırmak, kan basıncını düzenlemek, eritropoezisi düzenlenmek, D vitamini üretimini sağlamak ve glukoneogenezisi düzenlenmektir. Böbrekler tüm bu fonksiyonları gerçekleştirerek, canlıda homeostazın korunmasında önemli bir paya sahip bir çift organdır (Cannon, 2016).

2. ÜRİNER SİSTEM

2.1. Böbrek

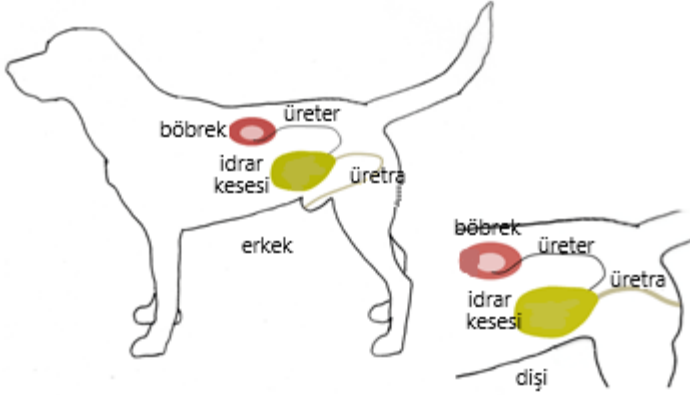
2.1.1. Böbreğin Anatomisi

Böbrekler retroperitoneal bölgede columna vertebralis' e (omurga) oblik şekilde bulunurlar (Osborne ve ark, 1972; Archibald, 1973). Böbrekler cavum abdominalis' te, median hattın her iki tarafında ve son göğüs omuru ile ilk bel omurlarının altında, aorta abdominalis ve v. (vena) cava caudalis' in yanlarında sağ böbrek ve sol böbrek olarak yer alırlar (Özgüden, 1981; Çalışlar, 1983). Böbreklerin pozisyonu hafif yana ve önden yukarı ve arkadan aşağı yöne doğru eğik şekilde bulunur (Keally ve Mcallister, 2000) (Şekil 2.1.1.1. ve Şekil 2.1.1.2.). Kedi ve köpeklerde sağ böbrek, T13 – L2 (13. Torakal-2. lumbal) vertebralar arasına yerleşmiştir. Sol böbrek sağ böbreğin 1/2 böbrek boyu caudalindedir ve L2 – 3 (2-3. lumbal) vertebralar altındadır (Osborne ve ark, 1972; Archibald, 1973). Her böbreğin dorsal yüzünün ön tarafı parsiyal olarak, ventral yüzleri ise tamamen periton ile sarılmıştır (Osborne ve ark, 1972).



Şekil 2.1.1.1. Kedilerde böbreklerin konumu (Anonim, 2025).

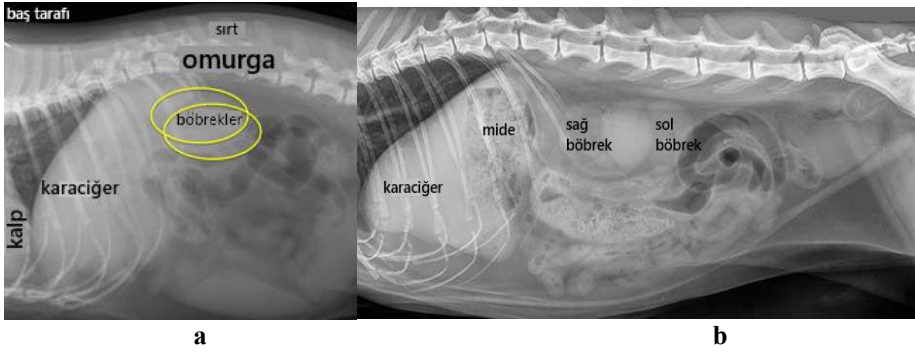
(<https://www.vet.cornell.edu/departments-centers-and-institutes/cornell-feline-health-center/health-information/feline-health-topics/chronic-kidney-disease>)



Şekil 2.1.1.2. Köpeklerde böbreklerin konumu (Anonim, 2014).

(<https://www.theveterinaryexpert.com/kidney-problems/kidney-disease-in-dogs>)

Karaciğerin yerleşimi sebebiyle sağ böbrek sol böbreğe göre daha önde ve aşağıda bulunur (Arıncı ve Elhan, 1995; İçten ve Gökmen, 2003; Dursun, 2006). Sol böbrek, sağ böbrekten daha gevşek olarak columna vertebralis' e bağlıdır ve bundan dolayı daha kolay pozisyon değişikliğine uğrar. Köpekte böbrek uzunluğu yaklaşık L2 (2. lumbal) vertebra uzunluğunun 2.5-3.5 katıdır. Kedide ise böbrek uzunluğu yaklaşık L2 vertebra uzunluğunun 2.4-3.0 katıdır (Şekil 2.1.1.3.). Bu değerlerin dışındaki değerlerde bir anormallik düşünülmelidir. Böbrekler solunuma, hamilelik durumuna veya midenin dolu veya boş olmasına bağlı olarak yer değiştirebilir. Kedilerde böbreklerin bağlarının uzun olması sebebiyle köpeklere göre daha serbest hareket eder (Keally ve Mcallister, 2000).



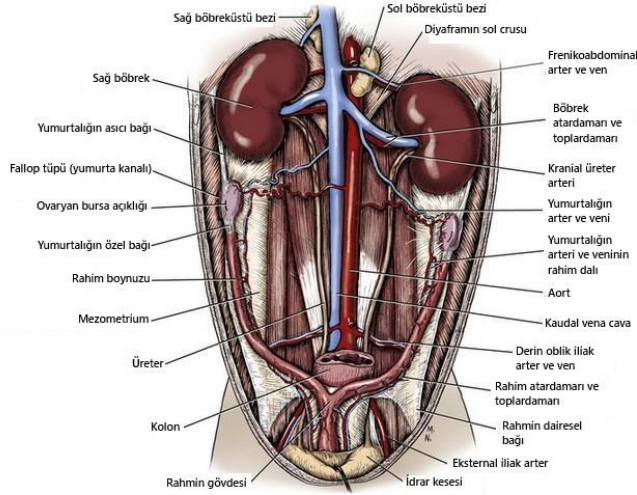
Şekil 2.1.1.3. Köpek ve kedilerde böbreklerin konumunun radyolojik olarak gösterimi (Anonim; 2014, 2024).

a)Köpek, b)Kedi

(<https://www.theveterinaryexpert.com/kidney-problems/kidney-disease-in-dogs>),
(<https://lbah.com/currentnews/kidney-disease-chronic-renal-failure>)

Sağ böbreğin medial’ inde sağ böbreküstü bezi ve v. cava caudalis, lateral’ inde ise son kaburga ve karın duvarı, ventral’ inde ise dalak ve karaciğer bulunur. Sol böbreğin cranial’ in de dalak ve genişlediği durumda mide bulunur. Medial’ inde sol böbreküstü bezi ve aort, lateral’ inde ise karın duvarı, ventral’ inde kolonun aşağı inen kısmı bulunur (Şekil 2.1.1.4.). Kedilerde böbrekler köpeklere göre daha büyüktür ve daha hareketlidir (Dyce ve ark., 1987; Bahadır ve Yıldız, 2005).

Böbrekler çoğunlukla fasulye şeklinde olmasına rağmen atın sağ böbreği kalp şeklindedir. Böbreklerin kıvamı biraz serttir. Rengi ise bulundurduğu kan miktarına göre değişir. Genelde koyu kırmızı – koyu mor arasında değişir. Equide ve carnivorların böbrekleri mavimsi renkte, ruminantların böbrekleri ise koyu kahverengidir. Erişkin kedilerde ise proksimal tübüllerdeki yağ fazlalığından dolayı böbrek korteksi sarı renkte veya kil rengindedir. Böbrek loblarının kaynaşma şekli evcil hayvana göre değişir. At, koyun, keçi, köpek ve kedide medullar piramitlerin uçları kaynaşmışken domuz ve sığırlarda böyle bir durum söz konusu değildir. Sığır böbrekleri dışarıdan bakıldığında loblu görünümündedir (Dursun, 2006; Hatipoğlu ve Erer, 2021).

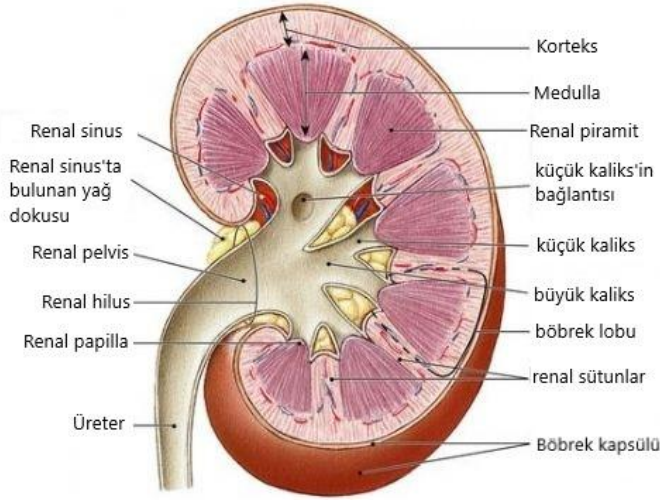


Şekil 2.1.1.4. Böbreklerin yerleşimi, komşu organlar ve yapılar (Anonim, 2016).
(<https://veteriankey.com/kidneys/>)

Böbreğin ortalama uzunluğu 10.40 ± 0.90 cm, genişliği 4.20 ± 0.70 cm, kalınlığı 1.5 ± 0.20 cm ve ağırlığı 136.71 ± 31.74 g' dır (Maurya ve ark., 2018). Böbreklerin boy ve ağırlıkları değişkendir; orta boy bir köpekte sol böbreğin ağırlığı 18.1 ± 7.5 g, sağ böbreğin ağırlığı ise 47.4 ± 18.8 g, sağ ve sol böbreğin uzunluğu 6.5 ± 1.06 cm' dir. Yetişkin kedilerde böbrek uzunluğu 2-3 cm, ağırlığı ise vücut ağırlığının %0.6 - %1' i arasında değişir (Osborne ve ark, 1972).

Her böbreğin iki kenarı, iki yüzü ve iki ucu vardır. Kenarları lateral ve medial kenarlardır; lateral kenar (margo lateralis) konveks, medial kenar (margo medialis) konkav kenardır. Yüzleri dorsal ve ventral yüzlerdir; dorsal yüzü (facies dorsalis) lumbal bölgeye bakarken, ventral yüzü (facies ventralis) aşağı yöne bakar. Uçları cranial ve caudal uçlardır; cranial uç (extremitas cranialis) ön uç, caudal uç (extremitas caudalis) arka uçtur.

Medial kenarın ortasında hilus renalis isimli bir çukurluk bulunur. Damarlar, sinirler ve üreter bu çukurluk yardımıyla böbreğe girer ve böbrekten çıkarlar. Hilus renalis' den böbreğin içerisine doğru genişleyerek devam eden boşluğa sinus renalis ve içerisini saran mukoza tabakası ile birlikte oluşan komplekse pelvis renalis denir (Şekil 2.1.1.5.). Etçillerde pelvis renalis' e yanlardan bir takım kör yollar açılır, bunlara recessus pelvis (collateralis) denir. Pelvis renalis sonrasında üreter olarak devam eder (Dyce ve ark, 1987; Bahadır ve Yıldız, 2005).

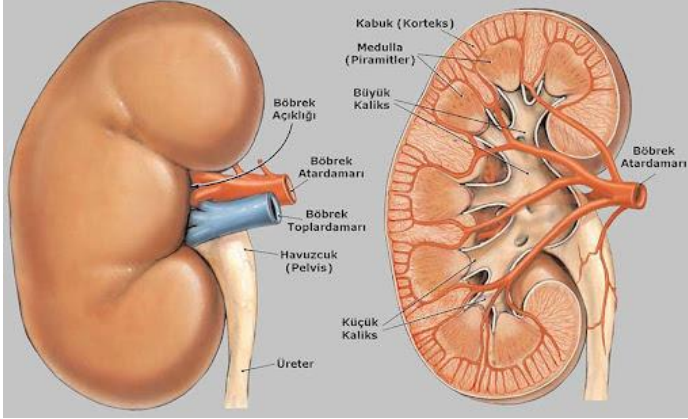


Şekil 2.1.1.5. Böbrek kesiti, hilus ve renal pelvis (Anonim, 2024).
(<https://www.pelvis.gen.tr/renal-pelvis.html>)

Böbreğe dik bir kesit atıldığında dışta korteks renalis, içte medulla renalis, ortada sinus renalis görülür (Arıncı ve Elhan, 1995; Alkan, 1999; İçten ve Gökmen, 2003).

Böbrek hemen üzerinden böbrek kapsülü ile sarılmıştır, bu fibröz kapsüldür (capsula fibrosa). Kapsülün hemen altında yer alan bölüme ise korteks renalis denir ve böbreğin dışında yer alır. Malpighi cisimciklerinin varlığı nedeniyle kahve-kırmızı renktedir. Bu cisimcikler nokta nokta görülür ve corpuscula renis (Malpighi cisimcikleri) denir. Korteks renalis' te Malpighi piramitleri (pyramides renales) bulunur, bu piramitlerin arasında korteksten medullaya doğru renal boşluğa kadar uzanan sütun benzeri yapılar görülür. Bu oluşumlar columnae renales' tir (Dursun, 2006). Piramitlerin sivri olan uç kısmına papilla renalis adı verilir. Papilla renalis' ler aralarında birleşir ve crista renalis' i oluştururlar. Papilla renalis, calix renalis içerisine girmiştir; calix renalis fincana benzer, üreterin en son kısmıdır. Böylece idrar, papilla' nın uç kısmında yer alan area cribrosa-foramina papillaria denilen delikli bölgeye ulaşır ve oradan da kalikslere yani üretere akar (Bahadır ve Yıldız, 2005) (Şekil 2.1.1.6.). Malpighi piramitlerinin alt taraflarından böbreklerin dışına doğru ışın benzeri uzantılar bulunur. Medulla renalis' ten gelen bu uzantılara medulla uzantıları (ferrein uzantıları) denir ve birleşerek böbreğin pars radiata denilen bölgesini oluştururlar. Korteks renalis' in pars radiata bölgesini çevreleyen kısmına pars convoluta adı verilir (Dursun, 2006). Korteks renalis' in koyu renkli bölümüne zona intermedia, zona intermedia' dan margo medialis' e kadar uzanan açık renkli bölüme ise zona basalis denir. Bu iki bölüm birlikte medulla renalis' i oluştururlar. Medulla renalis, açık renktedir ve idrar toplayıcı kanalları bulundurur. Medulla' nın

korteks' e yakın bölümünde a. (arteria) interlobaris renalis' ler görülür, bu damarlar sayesinde böbrek loblara ayrılmıştır (Dursun, 2006; Bahadır ve Yıldız, 2005). Bu loblar lobi renales adını alır; ışın şeklinde, birbirinden ayrımı zor ve merkeze yönelmiş şekildedir. Carnivorlarda tüm loplar birbiriyle kaynaşmıştır, ancak a. interlobaris renalis' ler sayesinde lopların sınırları anlaşılabilir (Bahadır ve Yıldız, 2005).



Şekil 2.1.1.6. Böbrek kesiti, kalikslerin gösterimi (Anonim, 2016).
(<https://bikifi.com/biki/hayvan-biyolojisi-ve-insan-bosaltim-sistemi/>)

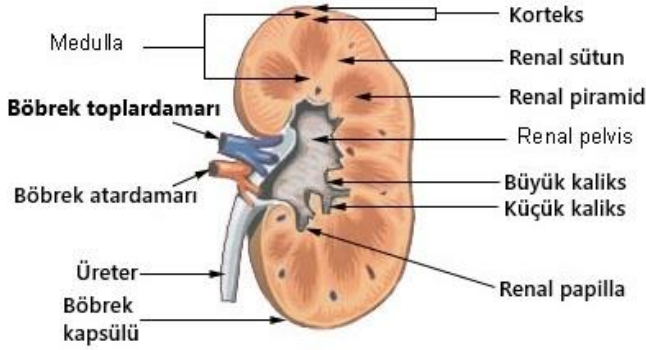
2.1.1.1. Böbreğin Damarları

Vücutta toplam kanın %21-25' i böbreklerden geçer (Guyton ve Hall, 1996; Noyan, 2008). A. renalis ile böbreğe gelen kanın basıncı 100 mmHg' dır. Bu basınç glomeruluslarda %60 kadar düşer (Müftüoğlu ve ark, 1998).

Böbrek atardamarı a. renalis' tir. Renal arterler her iki tarafta L1-L2 omurlar arasındaki discus intervertebralis hizasında aortadan ayrılır. Böbreklerin yerleşiminden dolayı a. renalis' in sol kolu, sağ kolundan biraz daha yukarda yer alır ve sağ kol, sol koldan daha uzundur (Arıncı ve Elhan, 1995; İçten ve Gökmen, 2003; König ve ark., 2004; Dursun, 2006).

A. renalis hilus renalis' ten böbreğe girer, hilus içinde renalis segmentalis denilen dallara ayrılır. Bu dallar da sırasıyla a. lobaris, aa. (arteriae) interlobares renis, aa. arcuatae, aa. interlobulares' e ayrılır. Aa. interlobulares, afferent arterleri verir ve afferent arterler glomerulus' a girerler. Glomerulus' a bu şekilde getirilen kan efferent arterlerle glomerulustan çıkar ve kapillar ağa bağlanır. Bu kapillar ağ içindeki basınç o kadar yüksektir ki böbreklere gelen kanın filtrasyonu sağlanır. Bu kapillar ağın diğer ucundan venüller başlar. Venüller birleşerek sırasıyla venulae stellatae' yi, vv. (venae) interlobulares' i, vv. arcuatae' yi ve v. interlobaris' i oluştururlar. V. interlobaris' ler sinus renalis' e doğru hareket ederler, hilus renalis' te birleşerek v. renalis' i oluştururlar ve v. cava caudalis' e

Capsula fibrosa, bağ dokudan köken alan, beyaz renkte ve ince fakat sağlam bir tabakadır. Hilus renalis' ten girer ve böbreğe giren ve böbrekten çıkan tüm anatomik oluşumları ve böbreği bütünüyle sarar ve ona parlak bir görünüm verir (Dursun, 2006). Capsula fibrosanın genişleme kabiliyeti olmadığı için böbrek içi basınç değişimlerinden böbrek parankimi çok zarar görür (Bahadır ve Yıldız, 2005).



Şekil 2.1.2.1. Korteks ve medulla renalis (Anonim, 2024).
(<https://www.pelvis.gen.tr/pelvis-renalis.html>)

2.1.2.1. Korteks Renalis

Capsula fibrosa' nın altında bulunur ve nefrondan köken alır. İdrarı oluşturan yapıları içerir (İçten ve Gökmen, 2003). Böbrek cisimciklerinin varlığı nedeniyle kahve-kırmızı renktedir. Bu cisimcikler böbrek kesitinde dağınık, küçük kırmızı noktalar halinde görülür ve cisimciklerin tümüne birden corpuscula renalis denir (Dyce ve ark, 1995; Dursun, 2006). Malpighi piramitlerinin uçlarına papilla renalis denir (Ozan, 2004).

Korteks renalis, papilla renalis' ler haricinde Malpighi piramitlerinin (pyramides renalis) etrafını saran kısımdır. Piramitleri birbirinden ayıran kolonlara bertin kolonları (columnae renales) denir. Bir Malpighi piramiti ve etrafını saran korteks katmanının tamamına lobus renalis denir (Yıldırım, 2000; İçten ve Gökmen, 2003).

Etçillerde lobi renales' ler arasında tam bir birleşme sağlanmıştır. Bu birleşmeye papilla renalis' ler de dâhil olmuştur ve columna renalis mevcut değildir veya çok kısadır (Dursun, 2006).

Malpighi cisimciği; afferent ve efferent arteriol' ün oluşturduğu damar yumağı yani glomerulus ve glomerulusu saran yapı olan Bowman kapsülünden oluşur. Malpighi cisimciğini idrar kanalı devam ettirir; bu idrar kanalı proksimal tübül, henle kulbu ve distal tübülü içerir. Malpighi cisimciği ve idrar kanalı

nefronu oluşturur. Her bir böbrekte yaklaşık 1,000,000-1,250,000 adet nefron bulunur (İçten ve Gökmen, 2003). Glomerulus ve Bowman kapsülü sayesinde toksik maddeler filtre edilir ve buradan medulla renalise geçer. Medullada toplayıcı kanallar bulunur ve bu mekanizma calix minöris, calix major ve pelvis renalis olmak üzere üç kısımdan oluşur (Alkan, 1999; İçten ve Gökmen, 2003) (Şekil 2.1.2.1.).

2.1.2.2. Medulla Renalis

Korteks katmanının altında bulunur ve daha koyu renktedir. Üreterden köken alır. İdrar içeriğine katkı sağlamaz, sadece idrarı ileten toplayıcı kanalları bulundurur (İçten ve Gökmen, 2003; Dursun, 2006).

Medulla renalis, Malpighi piramitleri denilen koni şeklindeki yapıları içerir (Arıncı ve Elhan, 1995; İçten ve Gökmen, 2003; Dursun, 2006). Piramitlerin tabanı korteks ile medulla katmanları arasında, tepesi ise kaliks içerisindedir. Piramitlerin tepesi kaliks içerisinde papilla renalis' leri oluşturur. İdrarın papillada biriktiği ve papilladan boşaldığı kısma calix minoris denir (Alkan, 1999). Calix minoris' ler birleşerek calix major' u, calix major' lar da kendi aralarında birleşerek pelvis renalis' i oluştururlar. Pelvis renalis, huni benzeri toplayıcı kısımdır ve üretere açılır. Renal kaliks, pelvis ve üreter düz kaslarını kontrakte ederek idrarın mesaneye doğru boşalmasını sağlar (Arıncı ve Elhan, 1995; Alkan, 1999; İçten ve Gökmen, 2003).

2.1.3. Böbreğin Fizyolojisi

Böbreklerin en önemli fonksiyonları vücudu atıklardan temizlemek, vücut sıvılarının hacim ve içeriğini kontrol etmektir. Böbrekler gerekli maddeleri kana geri verirken istenmeyen maddeleri idrarla atarak kanı arındırırlar. Böbreklerin diğer görevleri; asit-baz dengesini ve kan basıncını düzenlemek, hormon salgılamaktır (Guyton ve Hall, 1996).

Böbreklerin başlıca iki büyük görevi vardır:

1-İdrar oluşturma fonksiyonu

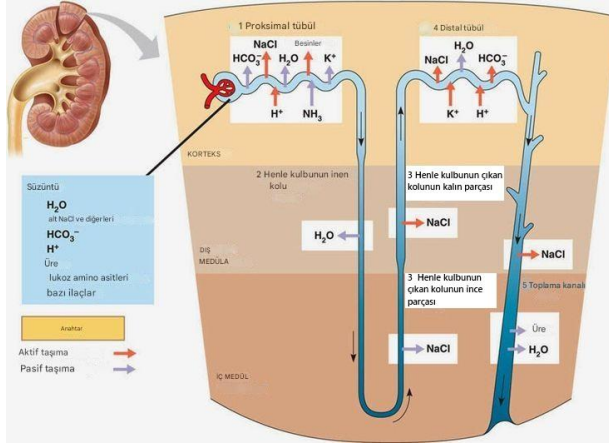
2-Endokrin fonksiyonu.

2.1.3.1. Böbreklerin İdrar Oluşturma Fonksiyonu

-Zararlı metabolik atıklardan (ürik asit (UA), kreatinin (CREA), organik asit ve baz iyonları vs.) vücudu temizler.

-Plazmada normalde bulunması gereken maddelerin fazla miktarlarını (hidrojen (H^+), amonyum (NH_4^+), potasyum (K^+)) iyonları, ilaç ve hormon gibi maddeler) dışarı atar.

- Elektrolitlerin plazma yoğunluklarını normal sınırlarda tutar.
- Kanın sıvı hacmini ve içeriğini ayarlar.
- Kanın osmotik basıncının normal sınırlarda tutar.
- Kan pH'ı sını düzenler (İmren ve Sanal, 1990; Müftüoğlu ve ark, 1998; Alkan, 1999) (Şekil 2.1.3.1.1.).



Şekil 2.1.3.1.1. Böbrekte fizyolojik olaylar (Anonim, 2017).
(<https://tr.pinterest.com/pin/589690144928761096/>)

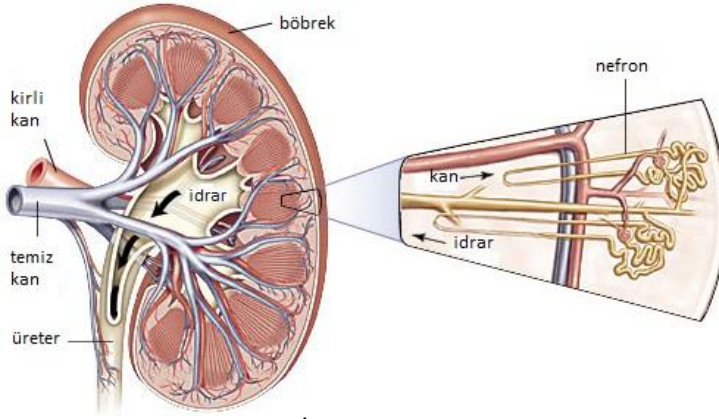
Böbreklerin boşaltım fonksiyonu üç aşamada gerçekleşir:

1. Filtrasyon
2. Rezorbsiyon
3. Sekresyon

Filtrasyon: Kan plazmasının ve plazmada erimiş pek çok molekülün böbreklerde süzülmesidir. Bu aşama nefronda gerçekleştirilir. Filtrat; kan hücreleri, plazma proteinleri, proteinlere bağlı maddeler haricinde plazmanın yapısıyla benzer durumdadır.

Rezorbsiyon (reabsorbsiyon, geri emilim): Filtrasyon işlemiyle kandan süzülen fakat vücudumuz için gerekli olan maddelerin tekrar kana geri verilmesidir. Bu maddeler en sık olarak su, sodyum (Na^+), K^+ , klorür (Cl^-), glikoz gibi maddelerdir.

Sekresyon: Vücutta ilaç metabolitleri gibi bir kısım artık ürünlerin peritubuler kapillarlar üzerinden hematojen yolla tübüllerin içerisine sekrete edilmesidir. Bu yolla atılan maddeler beden için fazla olan su ve zararlı olan CREA ve üre gibi maddelerdir (Kaya, 2006; Noyan, 2008; Yaman, 2016) (Şekil 2.1.3.1.2.).



Şekil 2.1.3.1.2. İdrar oluşumu (Anonim, 2016).

(https://doktorumnedio.com/eriskin-sagligi/bobrekler-nasil-calisir/#google_vignette)

2.1.3.2. Böbreklerin Endokrin Fonksiyonları

-Eritropoetin (EPO) salgılayarak, hemoglobin (HGB) ve eritrosit (RBC) sentezler.

-D vitaminini aktifleştirir.

-İnsülini parçalar.

-Renin salgılayarak kan basıncını dengeler.

- Prostaglandinleri (PG) sentezler. PG' ler vücutta birçok dokuda bulunur. Böbreğin medullasında sentezlenen Prostaglandin A2 ve E2 (PGA2 ve PGE2) vazodilatör etkilidirler.

-Kallikrein–kinin sistemini düzenler (Müftüoğlu ve fark, 1998; Erdil ve Elbaş, 2001).

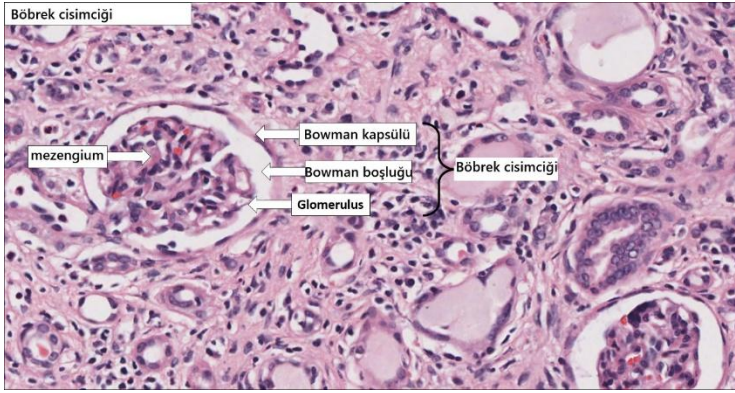
2.1.3.3. Nefron

Nefron böbreğin fonksiyonel birimidir. Böbrek büyüklüğü nefron sayısı üzerinde etkilidir; kedilerde 190,000, köpeklerde ise 400,000 nefron bulunur ve nefronlar yenilenmediklerinde yaşla birlikte sayıları giderek azalır (Noyan, 2008; Aytuğ, 2021).

Nefronun en önemli görevi plazmayı istenmeyen maddelerden temizlemektir. Bu maddelerin başında üre, CREA, UA gibi metabolik ürünler gelir; bunların yanı sıra plazmada fazla bulunan Na^+ , K^+ , Cl^- , H^+ iyonları da bulunur (Guyton, 1986).

Nefron; böbrek cisimciği (Glomerulus ve Bowman kapsülü), proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplama kanallarından oluşur (Guyton, 1986; Müftüoğlu ve ark, 1998)

Kan nefrona arteriola glomerularis afferens ile girer ve arteriola glomerularis efferens ile nefrondan çıkar. Glomerulus kapıllarlarının en önemli özelliği, iki arteriol (afferent ve efferent) arasında bulunmalarıdır, anastomoz sonucu oluşmuş kapiller ağ Bowman kapsülü içinde yer alır (Şekil 2.1.3.3.1.). Glomerulus' taki kan basıncının çok yüksek olmasından ötürü Bowman kapsülü içine sıvının filtrasyonunu sağlar. Vücutta böyle bir yapı sadece böbreklerde bulunur (Guyton, 1986; Noyan, 2008).



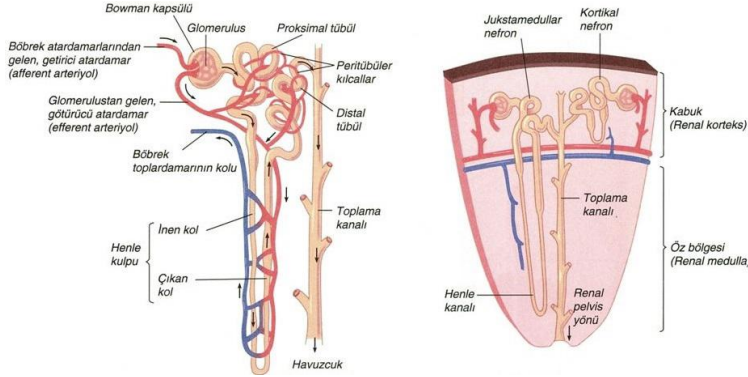
Şekil 2.1.3.3.1. Böbrek cisimciğinin histolojik yapısı (Anonim, 2024).
(https://www.instagram.com/pathway_to_pathology/p/DBtqrVzSlj/?img_index=5)

Filtrat buradan da proksimal tübüllere aktarılır. Sonra medullanın dibine kadar uzanabilen Henle kulbuna geçer. Henle kulbundan sonra distal tübüle ilerler. Kortekste distal tübüller birleşir, medullaya doğru inip orada toplayıcı kanala dönüşür ve filtrat buraya akıtılır.

Toplayıcı kanallar medullanın alt bölgelerinde birleşerek genişleyerek papilla renalis' in ucundan pelvis renalis' e açılır. Bu papillalar, medullanın calix renalis' leri içine doğru yaptıkları çıkıntılardır (Guyton, 1986).

Nefron bazen düz bazen kıvrımlı ilerleyen uzun, ince bir borucuktur. Tek katlı epitel hücrelerinden yapılmış ve beş bölümde incelenen bu yapı glomerül ve bu kılcal damar yumağını saran Bowman kapsülü ile başlar, glomerulus ve Bowman kapsülü birlikte böbrek cisimciğini (malpighi cisimciği) oluşturur. Sonra nefronun ikinci parçası gelir, proksimal tübül adını alan bu parça kıvrımlı (pars kontorta) ve düz (pars rekta) bölgelerden oluşur. Nefronun üçüncü bölgesi incedir. Nefronun distal tübül olan dördüncü bölgesinin kıvrımlı ve düz bölümleri vardır. Proksimal tübülün düz inen kısmı, üçüncü bölge ve distal tübülün düz çıkan parçası birlikte Henle kulbunu oluştururlar. Beşinci kısım olan bağlayıcı

tüpçük toplama borucukları ile bağlantıyı sağlar. Malpighi cisimciği, proksimal ve distal tübüllerin kıvrımlı kısımları kortekste, Henle kulpu ise medullada bulunur (Erkoçak, 1973; Güven, 2002) (Şekil 2.1.3.3.2.).



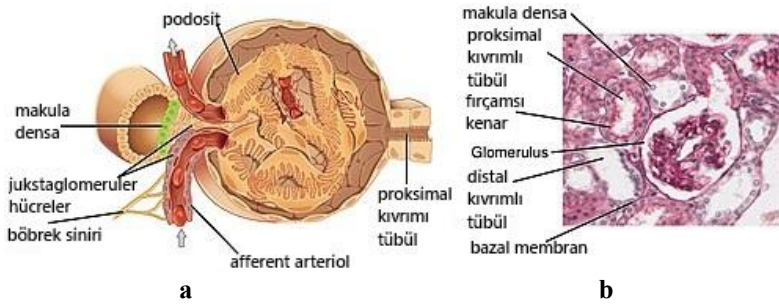
Şekil 2.1.3.3.2. Nefronun şematik gösterimi (Anonim, 2019).
(<https://www.biyolojidersim.com/bosaltim-sistemi/>)

Böbrek Cisimcikleri ve Kanın Süzülmesi

Malpighi cisimcikleri sadece kortekste bulunur. Böbrek cisimcikleri denilen kapiller yumak, Bowman kapsülü ile sarılır. Bowman kapsülü iki tabakalı epitel hücrelerinden oluşmuştur. Kapsülün iç tabakası (visseral tabaka) glomerülü örter. Dış tabaka Bowman kapsülünün pariyetal tabakasıdır, böbrek cisimciğinin dış sınırını oluşturur. Bowman kapsülünün dış ve iç tabakaları arasında idrar boşluğu bulunmaktadır, süzülen sıvı burada toplanır.

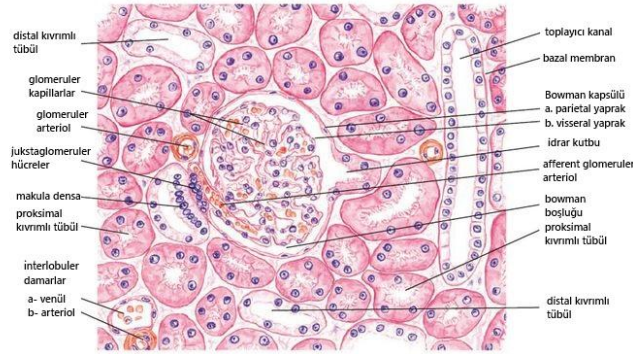
Her böbrek cisimciğinde bir damar kutbu ve bir idrar kutbu bulunur; damar kutbuna afferent arteriyoller girer ve efferent arteriyoller çıkar, idrar kutbundan ise proksimal kıvrımlı tübüller başlar (Erkoçak, 1973; Güven, 2002; Carlos ve Carneiro, 2006). Bowman kapsülünün dış yaprağı (pariyetal yaprak) tek katlı yassı epitel hücrelerden oluşur. Bowman kapsülünün visseral yaprağını podosit denilen hücreler oluşturur, bu hücreler yassı ve ayakçıklıdır ve kılcalları sararlar (Güven, 2002) (Şekil 2.1.3.3.3.).

Malpighi cisimciğinin süzücü duvarını glomerulusun endoteli, ortak bazal lamina ve podositler oluştururlar; bu duvar su ve iyonların geçmesine izin verirken hücrelerin ve büyük protein moleküllerinin geçişini engeller (Güven, 2002).



Şekil 2.1.3.3.3. Böbrek cisimciğinin şematik ve histolojik olarak gösterimi (Anonim, 2019).

a) Şematik gösterimi, b) Histolojik gösterimi
(<https://www.tipakademi.com/author/drofa/page/5/>)



Şekil 2.1.3.3.4. Nefronun histolojik yapısı (Anonim, 2022).

(<https://histologydrawings.blogspot.com/2014/04/urinary-system.html>)

Proksimal Kıvrımlı Tübül

Böbrek cisimciğinin idrar kutbu, Bowman kapsülünün pariyetal yaprağı ile devam eder ve distal kıvrımlı tübüllerden daha uzundur (Carlos ve Carneiro, 2006). Proksimal kıvrımlı tübül suya çok geçirgendir; su, osmoz ile hücreler arası boşluğa geçer (Abraham, 2006).

Proksimal Düz Tübül

Medullada başlar, medulla içerisinde seyrederek. Düz kısım medullanın dış sınırında sonlanır, ince parça ile devam eder. Düz kısımdaki hücreler kıvrımlı kısımdaki hücrelere göre daha kısadır (Güven, 2002).

Henle Kulbu

Proksimal tübülün düz kısmından sonra gelir ve medulla kısmında bulunur. Proksimal tübülün tek katlı kübik epitel hücreleri tek katlı yassı epitel hücrelerine dönüşür (Güven, 2002). Bir adet kalın inen kol, bir adet ince inen kol, bir adet ince çıkan kol ve bir adet kalın çıkan koldan oluşan U şeklinde bir yapıdır (Carlos ve Carneiro, 2006). Henle kulbu süzölmüş suyun %15' ini geri emer. Çıkan kol

suya geçirgen değildir, bundan ötürü süzülen suyun reabsorbsiyonu, genellikle inen kolda gerçekleşir (Abraham, 2006).

Distal Kıvrımlı Tübül

Henle kulbunun çıkan kalın kolu kortekse girer, bir süre sonra bükülür ve distal kıvrımlı tübülü oluşturur (Carlos ve Carneiro, 2006).

Distal tübüllerin proksimal tübüllerden birçok farkı vardır: Proksimal tübüllerden daha kısadır, kıvrımları daha az karışıktır, daha küçük ve daha az eozinofilik kübik hücreler bulundurur, çapları daha dardır, lümenleri daha geniştir ve distal tübüllerde fırçamsı kenar yoktur. Proksimal tübül hücrelerinde olduğu gibi bu hücreler de bazal çizgilenme gösterir (Ovalle ve Nahirney, 2009) (Şekil 2.1.3.3.4.).

Distal tübül kortekse girer, böbrek cisimciğine ulaşır ve burada damar kutbundan gelen arteriol ile bağlantı kurar. Arteriolla ilişkide olan tübül kısmı makula densa denilen yapıyı oluşturur. Makula densa jukstaglomerüler hücreler ile ilişkilidir (Güven, 2002).

Makula densa hücreleri tübül içi sıvıdaki Cl^- içeriğine ve su hacmine karşı hassastır ve renin salgısını başlatan iletiler gönderirler. Bundan dolayı distal kıvrımlı tübüllerde aldosteron konsantrasyonu yükseldiğinde Na^+ geri emilir, K^+ iyonları dışarı atılır. Bu sistem vücudun toplam su ve tuz içeriğini etkiler (Carlos ve Carneiro, 2006).

Toplayıcı Tübül

İdrar distal kıvrımlı tübüllerden geçer ve toplayıcı tübüllere aktarılır, bu tübüller toplayıcı kanalları oluştururlar. Bu kanallar malpighi piramitlerinin ucuna doğru gittikçe genişler (Carlos ve Carneiro, 2006).

2.1.4. Böbrekte Gözlemlenebilen Patolojik Bozukluklar

2.1.4.1. Ürolitiasis

Ürolit minerallerin küçük bir matriksin çevresinde birikmesiyle oluşan kristallerdir. Ürolitin hem büyümesi hem de gelişmesini etkileyen faktörler; idrarın pH' sı, matriksin varlığı, kristalüri derecesi ve görünümü ve kristal inhibitörlerinin bulunmamasıdır. Ayriyeten üriner sistem enfeksiyonları ürolitiasise sebep olabilir veya ürolitiasis sonucu üriner sistem enfeksiyonları oluşabilir (Aytuğ, 2021).

Ürolitlerin mineral içeriği; fosfat (PO_4^{-3}), kalsiyum (Ca), oksalat, UA, sistin, karbonat (CO_3^{-2}) ve silika gibi birçok maddeden oluşur (White, 1996).

Ürolitiazis birçok ırk kedi ve köpeklerde görülse de Cocker Spanial, Dachshunds ve Pekingese gibi ırklarda daha yayginken; Boxer, German Shepherds ve Labrador ırkı köpekler ise taş oluşumuna karşı diğer ırklardan daha dayanıklıdırlar (Osborne ve ark., 1972).

UA veya sistin ürolitleri köpek ve kedilerde nadiren görülürken, strüvit ve Ca ürolitleri kedi ve köpeklerde bulunan en yaygın ürolitlerdir (Osborne ve Fletcher, 1995). Amonyum ürat ise kedilerde bildirilen en yaygın üçüncü ürolittir (Westropp ve ark., 2006). Köpeklerde idrar taşları en sık olandan en nadir olana doğru; strüvit, kalsiyum oksalat (CaC_2O_4), UA, miks ve diğer olarak sıralanır. Kedilerde ise; CaC_2O_4 , strüvit, UA ve diğer şeklinde sıralanır. Ürolitler; en sık olarak sırasıyla idrar kesesi, üretra, böbrek ve üreterde lokalize olurlar (Aytuğ, 2021).

Sistin, UA ve oksalat taşları daha çok erkek kedi ve köpeklerin urethrasında, PO_4^{3-} taşları ise dişi kedi ve köpeklerin idrar kesesinde görülmüştür (Osborne ve ark., 1972)

Laboratuvar bulgularını saptamak için tam kan sayımı, biyokimyasal analiz, idrar analizi ve idrar kültürü gerekmektedir. Tam kan sayımı ve biyokimyasal analiz genellikle normaldir. İdrar analizinde; hematüri, kristalüri, pyüri ve kristalüri saptanır. İdrar kültürü yapıldığında üst idrar yolları enfeksiyonu saptanır (Aytuğ, 2021).

Tanı ve ayırıcı tanı yapabilmek için anamnez mutlaka alınmalı, klinik muayene yapılmalı, radyografik ve ultrasonografik muayene yapılmalıdır. Bu teşhis araçları dışında sistoskopi yapılabilir. İdrar kültürü veya taşların kalitatif ve kantitatif analizi yapılabilir (Aytuğ, 2021).

Tedavi; genel tedavi, taşların medikal yolla eritilmesi, operasyon, profilaktik tedavi ve antibiyotik tedavisinden oluşur. Taşların medikal yolla eritilmesinde idrardaki kalkulojenik maddelerin konsantrasyonu azaltmak için idrarın dilue edilmesi gerekir, bunun için de su tüketimi artırılır. Hastanın sık sık idrar yapması sağlanmalıdır, böylece idrar durgunluğunun önüne geçilir. Antibiyotik tedavisinde ürolit oluşumunu tetiklediği için sülfonamidlerin kullanımından kaçınılmalıdır (Aytuğ, 2021).

2.1.4.2. Pyelonefritis

Proksimal üreterlerin ve böbrek pelvisinin ve parankiminin yangısıdır. Üreteritis ve sistitis ile birlikte görülür. Piyelonefritise özellikle, sığır, domuz ve köpekte sık rastlanır. En yaygın nedeni bakteriyel enfeksiyonlardır; esas patojen E. (Escherichia) coli olmak üzere Stafilokoklar, Streptokoklar, Enterobakter, Proteus ve Pseudomonas ve Corynebacterium renale pyelonefritisin

etiolojisinde yer alır. Ayrıca birçok pyelonefritis olgusu idrar yolları enfeksiyonlarının asendan yolla yayılması sonucu oluşur. Hazırlayıcı sebepler idrar durgunluğuna neden olarak pyelonefritise yol açarlar. Bu sebepler; erkek hayvanlarda aşağı idrar yollarının ürolitiazisi, tıkanıklığı, prostat hipertrofisi ve hiperplazisi ve prostat yangıları, ergin dişilerde gebe uterusun aşağı idrar yollarına baskı uygulaması ve tüm türlerde aşağı idrar yollarının yangılarıdır (Aytuğ, 2021; Hatipoğlu ve Erer, 2021).

Piyelonefritis genellikle bilateralidir. Hastalığın seyri akut pyelonefritis şeklinde olabilir, iyileşebilir ya da kronikleşebilir. Makroskobik olarak; yangı böbreğin pelvisinde, papillalarında, medüller piramitlerde ya da tüm böbrek dokusunda lokalize olabilir. Akut piyelonefritis olgularında böbrekler büyür ve kapsulada değişik büyüklüklerde beyaz odaklar görülür. Kesit yüzünde konjesyon, kanama ve kortekste sarımsı renkte apseler görülür. Pelvis renalis irinle dolmuş ve genişlemiştir. Kronik piyelonefritiste nedbe dokuları görülür. İlerleyen olgularda korteks incelmış, pelvis tamamen irinle dolmuş halde olabilir ve bu durum piyonefroz olarak adlandırılır. Kronik dönemde intersitisyumda belirgin mononükleer hücre infiltrasyonları görülür. Glomeruluslarda ve Bowman kapsülünün çevresinde fibrozise rastlanır. İlerlemiş olaylarda intersitisyumda fibröz bağ doku gelişir ve böbrekte nedbe dokuları oluşmaya başlar. Tübüller atrofiye olmuştur ve lümenlerinde nötrofiller, bakteriler, dökülmüş hücreler ve silindirler görülür (Hatipoğlu ve Erer, 2021).

Akut pyelonefritiste klinik bulgular; ateş, kusma, depresyon, üremi, renomegali görülmesi ve böbreklerin palpasyonunda ağrı saptanmasıdır. Kronik pyelonefritiste klinik bulgular ise bazı hastalar asemptomatik olduğundan belirlenemeyebilir; bazı hastalar ise semptomatiktir ve poliüri-polidipsi (aşırı idrar üretimi ve aşırı su tüketimi), böbreklerde küçülme ve üremi saptanır.

Laboratuvar bulguları; hemogram, biyokimyasal analiz ve idrar muayenesi ile belirlenir. Tam kan sayımı sonucunda akut pyelonefritiste değişen derecelerde lökositozis (kandaki lökosit (WBC) sayısının normal değerlerin üzerine çıkması) görülür. Biyokimya analizi sonucunda normal değerler görülebilir veya eğer durum bilateral ise renal yetmezlik bulguları saptanır. İdrar muayenesinde idrar dansitesi düşük çıkar ve silindirler görülür.

Tanı ve ayırıcı tanı; abdominal ultrasonografi ve radyografi, renal biyopsiyle konur.

Tedavide antibiyotikler endikedir, florokinolonlar güvenli ve etkilidir. Tedavi süresi minimum 4-6 haftadır (Aytuğ, 2021).

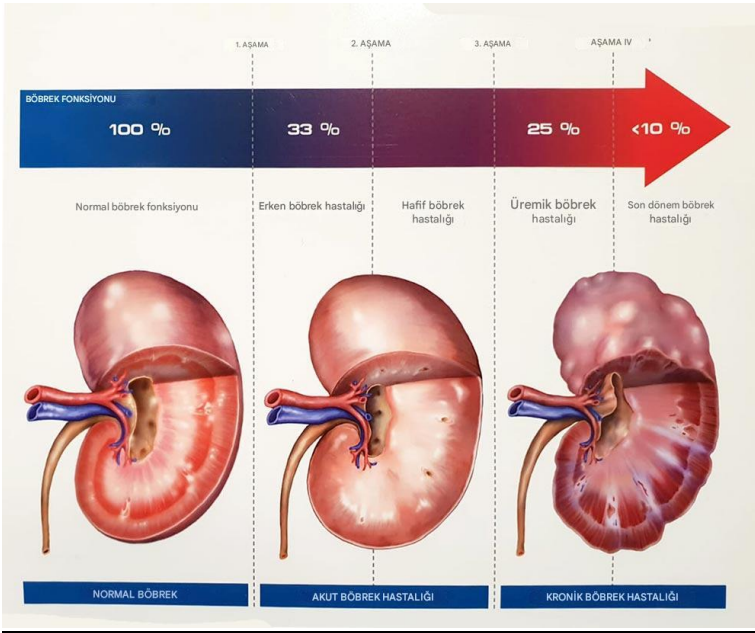
2.1.4.3. Hidronefroz

İdrarı dışarı akıtan yollarda herhangi bir engel sonucu olan idrar durgunluğundan dolayı, böbrek parankimi atrofisiyle birlikte idrar birikimi nedeniyle pelvisin genişlemesine hidronefroz adı verilir. Tıkanma böbrek pelvisinden üretraya kadar herhangi bir bölgede meydana gelebilir ve doğuştan olabilir ya da sonradan oluşabilir. Konjenital tıkanmalar üreterlerde meydana gelir. Edinsel tıkanmaların nedenleri arasında; idrar yollarının herhangi bir bölümünde idrar taşları, hekim hataları, tümörlerin idrar yollarına yayılması, idrar yollarının dıştan basınca uğraması, sistitisler, perineal fitik sonucu idrar kesesinin yer değiştirmesi ile üreter ve üretrada nedbesel büzüşmeler sayılabilir. Hidronefroz unilateral ya da bilateral olabilir. Unilateral ise diğer böbrekte kompenzasyon hipertrofisi görülür. Eğer bilateralse belirgin değişiklikler oluşmadan üremiden ölüm görülür. Makroskopik olarak böbrek büyümüştür, pelvis renalis ve kaliks renalislerde dilatasyon ve bolca idrar birikimi görülür. İlerlemiş olaylarda böbrek ince duvarlı bir kese halini almıştır. Tıkanma erkenden çözülürse böbrekteki bozukluklar durur ve böbrek görevini tekrardan yapmaya başlar. Fakat bozukluklar ilerlemişse, tıkanma kaldırılrsa dahi problem çözülmez ve değişiklikler ilerleyerek devam eder. Tıkanıklık idrar yollarını enfeksiyona duyarlı hale getirmesi nedeniyle piyelonefritis (böbreğin irinli yangısı) veya piyonefroz (böbreğin irinle dolması) gelişebilir (Hatipoğlu ve Erer, 2021).

2.1.4.4. Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezlikleri, ABY ve KBY olmak üzere iki formda görülmektedir. ABY saatler veya günler bazında meydana gelirken, KBY aylar veya yıllar bazında yavaş yavaş gelişen irreversible bir sendromdur (Foley ve ark., 1998). Böbrek hastalıkları veteriner hekimlikte tedavisinin zorluğu ve uzun sürmesi nedeniyle oldukça önemlidir. Böbrek hastalıkları özellikle ev kedi ve köpeklerinde görülmektedir. Bunun en önemli nedeni ev kedi ve köpeklerinin protein oranı yüksek gıdalarla beslenmeleridir. Özellikle ileri yaşlardaki kedilerde, KBY' ye neden olan progresif (ilerleyici) böbrek fonksiyon kaybı ön plandadır ve 10 yaşından büyük kedilerin yaklaşık %50' sinde böbrek hastalıklarına rastlanılmaktadır. Üremiden ölen köpek ve kedilerin tüm ölümler arasındaki oranı beş yaşından küçüklerde %1, 5–8 yaş arası %8, sekiz yaşından büyüklerde ise %15' e kadar ulaşmaktadır (Gardner, 1988; Şahin ve Çamkerten 2003). Böbrek hastalığı çoğunlukla klinik belirti göstermeksizin normal böbrek yapısındaki ve fonksiyonundaki herhangi bir sapmayı ifade eder. Şiddetli böbrek hastalığı sonucunda böbrek yetersizliği ortaya çıkar. Böbrek yetmezliği akut ve kronik olmak üzere iki formda görülmektedir. ABY' nin nedenleri çoğu zaman iskemi ya da toksikasyondur. Böbreğin tübüler bölümünü etkiler ve aniden gelişen oligüri ya da anüri ve azotemi ile karakterizedir. ABY tedavi edilebilir ve

reversible özellik gösterir. KBY'nin nedenleri arasında ise birçok kronik böbrek hastalığı bulunur. Böbreğin herhangi bir bölümünü etkileyebilir ve irreversible özelliktedir (Hazıroğlu ve Milli, 2001; Grauer, 2005). Özellikle KBY küçük hayvanlarda ciddi boyutta hastalığa yakalanma ve ölüm oranına sahip olmasına rağmen birçok veteriner hekim tarafından tamamen tespit edilememektedir (Lees, 2004). Yapılan bir araştırmaya göre ağır böbrek yetmezliği durumunda hayvanın kurtulma şansı %40' ıdır. Akut böbrek tahrifatını önlemek ve böbrek yetmezliğine dönüşmesini engellemek için erken teşhisin çok önemli olduğu ve ileri yaşlardaki hayvanların hastalığa daha hassas olduğu tespit edilmiştir (Grauer, 2005) (Şekil 2.1.4.4.1.).



Şekil 2.1.4.4.1. Böbrek yetmezliğinin seyri (Anonim, 2022).

(<https://blog.petibom.com/kopeklerde-kronik-bobrek-yetmezligi-tedavisi/>)

2.1.4.5. Polikistik Böbrek Hastalığı (PKD)

PKD, böbrekte ve bazen karaciğer ve pankreas gibi diğer organlarda içi sıvı dolu kistlerin ilerleyici bir şekilde gelişmesiyle karakterize kalıtsal bir hastalıktır (Bosje ve ark., 1998). Kedilerde otozomal dominant bir gen ile kalıtsal olarak şekillenen bu hastalığın prevalansı, özellikle İran ırkında yüksektir ve bu ırkın en yaygın genetik hastalıklarından biridir (Lyons ve ark., 2004; Lee ve ark., 2010; Gendron ve ark., 2013; Aytuğ, 2021). İran kedilerinde sık görülmesine rağmen hastalıktan etkilenen tek ırk İran kedisi değildir; bu ırkın haricinde Exotic Shorthair, Himalayan, British Shorthair, American Shorthair, Burmilla, Ragdoll, Maine Coon, Neva Masquerade ve Chartreux ırkları gibi diğer ırklar da bu

patolojiden etkilenebilir (Eaton ve ark., 1997; Cannon ve ark., 2001; Helps ve ark., 2007; Volta ve ark., 2010; Gendron ve ark., 2013; Jasik ve Kulesza, 2014). PKD' nin dünyadaki toplam kedi popülasyonunun %6' sını etkilediği sonucuna varılmıştır, bu da PKD' nin kedilerde en yaygın genetik hastalıklardan biri olduğunu kanıtlar (Lyons ve ark., 2004).

Kistler doğumdan itibaren mevcuttur. Böbrek tübül hücrelerinde oluşurlar ve kortekste veya korteks-medulla arasında görülür. Kistler sadece böbrekte değil, uterus ve karaciğerde de gelişebilir. Böbrek parankiminde bulunan kistlerin sayısı, büyüklüğü ve gelişim süreçleri değişkendir ve aynı kedide böbrekten böbreğe bile fark edebilir. Bununla ilişkili olarak hastalığın şiddeti ve prognozu da değişkendir (Sato ve ark., 2019; Aytuğ, 2021).

Bu kistlerin sayısı ve boyutu yaşla orantılı olarak artar. Genellikle yavrular birden fazla kistle doğarlar ve her iki böbrek de etkilenir. Yaşlı hastalarda çok sayıda ve büyük kistler vardır. Kistler <1 mm olabildikleri gibi, >1 cm de olabilirler (Yu ve ark., 2019; Aytuğ, 2021). Kist oluşumu ve büyümesi yavaş ilerleyerek böbrek dokusunun bozulmasına ve böbrek fonksiyonlarında kademeli bir azalmaya neden olarak irreversible böbrek yetmezliğine yol açar (Kimberling ve ark., 1991).

Klinik belirtiler, KBY olarak ortaya çıktığı için nonspesifiktir; depresyon, anoreksi (iştahsızlık), poliüri-polidipsi ve kilo kaybı fark edilir. Bazı kedilerde ise hastalık tablosu subkliniklidir. Klinik belirtiler ortalama 7 yaşındaki kedilerde renal disfonksiyon ve böbreklerde büyüme olarak ortaya çıkar ancak üç ila on yıl arasında da ortaya çıkabilirler (Battershell ve Garcia, 1969; Lee ve ark., 2010; Noori ve ark., 2019; Aytuğ, 2021). Genel olarak gözlenen klinik belirtiler çevreye ilgisizlik, anoreksi, kilo kaybı, kötü tüy görünümü, poliüri ve polidipsi ve gastrointestinal bozukluklar olabilir (Battershell ve Garcia, 1969; Bergmann, 2015; Guerra ve ark., 2019).

Klinik muayenede; dehidrasyon (vücudun normalden daha fazla sıvı kaybetmesi), anemik mukoz zarlar ve palpasyonda böbreklerin hacminde artış ve çevre sınırlarının düzensizliği görülebilir (Sato ve ark., 2019). Klinik bulgular böbrekle ilişkilendirilir ancak ekstrarenal bulgular da vardır; hepatik kist, bazı kedi PKD vakalarında görülen ekstrarenal bir bulgudur (Guerra ve ark., 2015).

Etkilenen kedilerde laboratuvar bulguları spesifik değildir ve çoğunlukla böbrek yetmezliğine işaret eder; azotemi, hiperfosfatemi (vücutta P miktarının normalden fazla olması), nonrejeneratif anemi (her bir ünite kandaki eritrosit sayısının, hemoglobin konsantrasyonu veya hematokrit (HCT) değerinin azalması) ve proteinüri (idrarda protein bulunması) görülebilir (Sato ve ark., 2019).

Klinik ve laboratuvar bulguları hastalığın erken dönemlerinde tanı için yeterli değildir (Aytuğ, 2021). Örneğin, böbrek palpasyonu nefromegaliyi (böbreklerde büyüme) ortaya çıkarabilir, ancak bu başka patolojilerden kaynaklanabilir (Barthez, 2003).

PKD' nin erken tanısı ancak görüntüleme tanı yöntemleri ile koyulabilir. Erken tanı KBY gelişimini önlerken diğer yandan taşıyıcı hayvanların tespit edilmesini de sağlar.

Erken dönemlerinde böbreğin büyüklüğü ve sınırları etkilenmez, takiben böbrekte büyüme fark edilmesine rağmen sınırları hala düzgündür ancak ileri dönemde böbrek sınırları düzensiz bir görünüm alır. Böbrekteki düzensizlik etkilenen nefron sayısı ile ilişkilidir, bu konu böbrekler arasında farklılık gösterebilir. Son dönemde böbrek paransimini tamamen kistler kaplamıştır (Aytuğ, 2021).

Tanı için görüntüleme teşhis yöntemleri kullanılabilir. Radyografi ve intravenöz ürografi daha ileri vakalarda, çok sayıda büyük kist olduğunda kullanılabilir. Bununla birlikte ultrasonografi en başarılı, hızlı ve güvenilir bir tanı elde edilmesini sağlar ve hastalığın prognozuna karar veren mevcut tek yöntemdir (Yu ve ark., 2019). Ayrıca ultrason noninvaziv, güvenli, ucuz, duyarlı ve etkili bir yöntemdir. 7 MHz ya da daha yüksek frekanslı bir dönüştürücü ile dört haftalık yavrularda kist saptanabilir. Onuncu aydan itibaren deneyimli hekimlerce yapılan muayenelerde doğru tanı koyma olasılığı hemen hemen %100' e yakındır (Guerra ve ark., 2019; Aytuğ, 2021).

Bu yöntemler dışında genetik ve moleküler tanı da bir seçenektir. PKD' nin gelişiminde rol oynayan genin tanımlanmasına dayanarak hastalıktan sorumlu mutasyonun tanımlanması için çeşitli yöntemler oluşturulmuştur (Lyons ve ark., 2004).

Ayrırcı tanıda; hidronefroz, FIP (Feline Enfeksiyöz Peritonitis) ile ilişki granülomatöz nefritis, lenfoma gibi böbreklerde büyümeye neden olan hastalıklar PKD' den ayırt edilmelidir (Aytuğ, 2021).

Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. KBY' de uygulanan tedavi uygulanır. Otozomal dominant bir genle kalıtsal olarak şekillenme söz konusu olduğu için, PKD pozitif kedilerin yavrularında hastalığın görülme ihtimali %50' dir; bundan dolayı pozitif kedilerin kısırlaştırılması hastalığın yayılımını engeller (Aytuğ, 2021).

2.2. Üreter

Üreterler idrarı böbrekten idrar kesesine taşıyan fibromusküler yapıda boru şeklinde bir çift organdır. Retroperitoneal bölgede, biri sağda biri solda bulunur.

Abdomenin önünde, aorta abdominalis' in 1-2 cm lateralinde ve v. cava caudalis' e bitişik seyrederek. Üreterler pelvis renalis' in devamı olarak başlar, idrar kesesine kadar uzanırlar. Pars abdominalis ve pars pelvina olarak iki kısma ayrılır (Osborne ve ark, 1972; Özgüden, 1981; Arıncı ve Elhan, 1995; İçten ve Gökmen, 2003; Dursun, 2006). İdrar kesesinin yakınında plica urogenitalis' in iki yaprağı arasından geçer ve kesenin dorsolateral yüzünden, collum vesicae' ye yakın olarak kas tabakasıyla mucosa arasında bir müddet seyretdikten sonra keseye girerler. İdrarın böbreklerden üreterler ile idrar kesesine taşınması hidrostatik basınç ve üreterin peristaltik hareketleriyle gerçekleşir. Üreteral peristaltizm, idrarın idrar kesesine taşınması için gerekli olan lümen içi basıncı oluşturur. Uzunlamasına kas lifleri, idrarın peristaltik hareketlerle idrar kesesine doğru taşınmasını sağlarken, dairesel kas lifleri ise oluşturdıkları yüksek basınçla idrarın böbreğe geri dönmesini engellerler (Osborne ve ark, 1972; Özgüden, 1981; Atmaca, 2003; Kaya, 2006).

2.3. Vesica Urinaria (Mesane)

Vesica urinaria (mesane) böbrekten gelen idrarın depolandığı, kassal ve zarsal yapıda, gerektiğinde genişleyebilen bir organdır. Pelvis boşluğunun tabanında, symphysis pelvina' nın ön ucu üzerinde ve erkeklerde plica genitalis' in, dişide uterusun altında yer alır. Köpekte özellikle dolu durumda cavum abdominalis' e doğru ilerler (König ve ark., 2004; Dursun, 2006). Şekli, büyüklüğü ve yeri bulundurduğu idrar miktarına göre değişir, örneğin 12 kg' lık bir köpekte bir idrar kesesi 100-120 cm³ idrar alır (Osborne ve ark, 1972; Özgüden, 1981; Çalışlar, 1983).

2.4. Üretra

Böbreklerden idrar kesesine gelen idrarın dışarı atılmasını sağlayan ince boru şeklinde bir organdır (Özgüden, 1981). Kassal ve zarsal bir tüp şeklindedir, idrarı vesica urinaria' dan dışarıya boşaltmakla görevlidir. Dişilerde cervix vesicae' den başlayıp pelvis boşluğu boyunca kaudale yönde ilerler, vestibulum ve vagina arasında bulunan ostium uretra externum ile dışarı açılır. Üretra erkeklerde genital organlarla çok yakın bir ilişki içerisinde; erkek üretrası hem idrarın hem de ejakülatın dışarı atıldığı kanaldır, pars pelvina ve pars penina olmak üzere iki bölümden oluşur (Tasbas, 2002; König ve ark., 2004).

KAYNAKLAR

- Abraham L.K., (2006) Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Çev. Ed.: Demir R., Patolojiye Giriş. Palme Yayınları, Ankara
- Alkan Z. (1999). Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri, Üriner Sistem Ultrasonografisi, Veteriner Radyoloji, Mina Ajans Ltd. Sti. Ankara: s 78-259.
- Archibald, J. (1973). Chirurgie Canine. Editions Vigot Freres. Paris., 611-667.
- Arıncı K., Elhan A. (1995). Organa Urinaria, Anatomi Cilt 1, Kemikler, Eklemler, Kaslar ve İç Organlar, AÜ. Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Güneş Kitap Evi, Ankara: s 393-398.
- Atmaca F. (2003). Unilateral Ureteral Obstruksiyonda Diüretik Renografi ve Renal Doppler Ultrasonografinin Tanı Degeri, Uzmanlık Tezi, Atatürk Ü. Tıp Fakültesi, Üroloji A.B.D. Erzurum: s 1-21.
- Aytuğ, N. (2021). Köpek ve Kedilerin İç Hastalıkları, 5. Baskı, Medipres: s 277-331
- Bahadır A., Yıldız H. (2005) Veteriner Anatomi II İç Organlar, Ezgi Kitabevi, s: 76-83, Bursa.
- Bartges J.W. (2012). Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. Vet Clin Small Anim: 42,669–692.
- Barthez, P.Y., Rivier, P. and Begon, D. (2003). Prevalence of Polycystic Kidney Disease in Persian and Persian Related Cats in France. J. Feline Med. Surg., 5, 345–347.
- Battershell, D. and Garcia, J.P. (1969). Polycystic Kidney in a Cat. J. Am. Vet. Med. Assoc., 154, 665–666.
- Bosje, J.T., van den Ingh, T.S. and van der Linde-Sipman, J.S. (1998). Polycystic Kidney and Liver Disease in Cats. Vet. Q., 20, 136–139.
- Cannon M. (2016). Diagnosis and investigation of chronic kidney disease in cats. In Pract;38:2-9.
- Carlos Junqueira L. and Carneiro J. (2006). Temel Histoloji. Çev. Ed.: Aytekin Y., Solakoğlu Nobel Tıp Yayınevleri, İstanbul
- Çalışlar, T. (1983). Evcil hayvanların anatomisi (Genel). Ders notları. İ.Ü.Vet.Fak. İstanbul., 119-132.
- Dursun N. (2006). Urogenital Sistem Anatomisi, Veteriner Anatomi II, 8. Baskı. Medisan Yayın Evi, Ankara 2006: s 128-134.
- Dyce K.M., Sack W.O. and Wensing C.J.G. (1987). Textbook of Veterinary Anatomy, W. B. Saunders Company, pp: 173-180, Philadelphia.

- Erdil F. ve Elbaş Ö.N. (2001) Cerrahi Hastalıkları Hemireliği. Genişletilmiş 4. baskı, Ankara
- Erkoçak A., (1973) Özel Histoloji. Baskı Ajans, Ankara
- Foley R.N., Parfrey P.S. and Sarnak M.J. (1998). Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease, *Am J Kidney*; 32,5: 112-9.
- Gardner Jr K.D. (1988). Cystic kidneys. *Kidney Int.*;33:610-621.
- Gendron, K., Owczarek-Lipska, M., Lang, J. and Leeb, T. (2013). Maine Coon Renal Screening: Ultrasonographical Characterisation and Preliminary Genetic Analysis for Common Genes in Cats with Renal Cysts. *J. Feline Med. Surg.*, 15, 1079–1085.
- Grauer G.F. (2005). Early detection of renal damage and disease in dogs and cats, *Vet Clin Small Anim.*;35:581-596.
- Guerra, J.M., Daniel, A.G.T., Cardoso, N.C., Grandi, F., Queiroga, F. and Cogliati, B. (2015). Congenital Hepatic Fibrosis and Polycystic Kidney Disease Not Linked to C >A Mutation in Exon 29 of PKD1 in a Persian Cat. *JFMS Open Rep.*, 1, 2055116915619191
- Guerra, J.M., Freitas, M.F., Daniel, A.G., Pellegrino, A., Cardoso, N.C., de Castro, I., Onuchic, L.F. and Cogliati, B. (2019). Age-Based Ultrasonographic Criteria for Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Persian Cats. *J. Feline Med. Surg.*, 21, 156–164.
- Guyton A.C. and Hall J.E. (1996) Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp kitapevleri, 9. Basım, s: 297-402, Missisipi.
- Güven M.C. (2002) Özel Histoloji İnce Yapı ve Gelişme. ANTIP A.ř. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları, Ankara.
- Hatipoğlu, F. ve Erer H. (2021). Veteriner Sistemik Patoloji 2. Cilt, 5. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. s 183-189
- Hazıroğlu R. ve Milli Ü.H. (2001). Veteriner Patoloji, Esre H, Kıran MM, Çiftçi K, (editörler), Ankara, Türkiye: 2. Baskı, Medipres Yayıncılık;137-216.
- İçten N. ve Gökmen F.G. (2003). Systema Urinarium, Sistemik Anatomi, Bölüm 13, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İzmir Güven Kitap Evi, İzmir: s 531-537.
- İmren H.Y. (1998). Kedi ve Köpek Hastalıkları. Ankara, Türkiye: Medisan Yayınevi:222-223.
- İmren H.Y. ve Sanal M. (1990). Üriner sistem hastalıkları, Veteriner İç Hastalıkları, Ankara Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD. Öğretim Üyeleri, Aydogdu Ofset Matbaacılık Ambalaj Sanayi ve TİC. LTD. STİ, Ankara: s 530-534.

- Kaya M. (2006). Tavsanlarda Kronik Unilateral Parsiyel Üreteral Obstruksiyonlarda Diüretik Kullanılarak Renkli Doppler Ultrasonografi Bulgularının Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Ankara Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Cerrahi A.B.D Ankara: s 1-23, 27-34.
- Keally K.J. and Mcallister H. (2000). The Urinary System, Diagnostic Radiology and Ultrasonography of The Dog and Cat, 3rd Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania: p 96-108.
- Kimberling, W.J., Pieke-Dahl, S.A. and Kumar, S. (1991). The Genetics of Cystic Diseases of the Kidney. Semin. Nephrol., 11, 596–606.
- König H.E., Maierl J. and Liebich H.G. (2004). Urinary System, Organa Urinaria, Veterinary Anatomy of Domestic Mammals, Textbook and color Atlas, Schlütersche GmbH, HölderlinstraBe 3, Part: IX. Stuttgart-Germany: p 365-380.
- Lee, Y.J., Chen, H.Y., Hsu, W.L., Ou, C.M. and Wong, M.L. (2010). Diagnosis of Feline Polycystic Kidney Disease by a Combination of Ultrasonographic Examination and PKD1 Gene Analysis. Vet. Rec., 167, 614–618.
- Lees G.E., (2004) Early diagnosis of renal disease and renal failure, Vet Clin Small Anim, 34: 867-885.
- Lyons, L.A., Biller, D.S., Erdman, C.A., Lipinski, M.J., Young, A.E., Roe, B.A., Qin, B. and Grahn, R.A.(2004). Feline Polycystic Kidney Disease Mutation Identified in PKD1. J. Am. Soc. Nephrol., 15, 2548–2555.
- Maurya H., Kumar T. and Kumar S. (2018) Anatomical and Physiological Similarities of Kidney in Different Experimental Animals Used for Basic Studies.
- Müftüoğlu Y.Z., Karaoğlu Ü., Özkardes H., Anafarta K., Gögüs O., Arkan N. ve Bedük Y. (1998). Ürogenital Sistem Fizyolojisi, 3.Bölüm, Böbrek, Pelvis Renalis ve Üreterler, Alt Üriner Sistem, Temel Üroloji, Güneş Kitap Evi, Ankara: s 39-43.
- Noyan A. (2008). Vücut Sıvılarının Ayarlanması, Bosaltım ve Böbrek Fonksiyonu, Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 6. Bölüm, 16. Baskı, Meteksan Anonim Şirketi, Ankara: s 591-657.
- Osborne, C. A. and Fletcher, T. F. (1995). Applied anatomy of the urinary system with clinicopathologic correlation. In: Canine and Feline Nephrology and Urology, eds C. A. Osborne & D. R. Finco, Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 3–28.
- Osborne, C.A., Low, D.G. and Finco, D.R. (1972). Canine and Feline Urology. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto., 1-405.
- Ovalle W. K. and Nahirney C. (2009). Netter Temel Histoloji. Çev. Ed.: Müftüoğlu S., Kaymaz F., Atilla P. Güneş Tıp Kitabevleri

- Ozan, H. (2004). *Ozan Anatomi*. Nobel Tıp Kitabevi, Ankara
- Özgüden, T. (1981). *Anatomia Veterinaria Comparativa Splanchnologia*. Ders Notları. İ.Ü. Vet. Fak. İstanbul., 113-134.
- Öztürk, H. (Ed.) (2019). *Veteriner Fizyoloji* (5. Baskı). Ankara Nobel Tıp Kitapevleri.
- Sato, R., Uchida, N., Kawana, Y., Tozuka, M., Kobayashi, S., Hanyu, N., Konno, Y., Iguchi, A., Yamasaki, Y. and Kuramochi, K. et al. (2019). Epidemiological Evaluation of Cats Associated with Feline Polycystic Kidney Disease Caused by the Feline PKD1 Genetic Mutation in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 81, 1006–1011.
- Şahin T. ve Çamkerten İ. (2003). Kedi ve köpeklerin böbrek hastalıklarında antibiyotiklerin kullanımı, *YYÜ Vet Fak Derg*, 14(1): 82-86.
- Taşbaş M. (2002). *Urogenital Sistem, Veteriner Anatomi, Yorum Matbaacılık ve Ambalaj Sanayi Ltd. Sti. Ankara: s 120-130.*
- Westropp, J. L., Cannon, A. B. and Ruby, A. L. (2006). Trends in feline urolithiasis. In: *Proceedings from the 24th Annual American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, Louisville, Kentucky pp. 478–480.
- White, E.G. (1996). Symposium on urolithiasis in the dog – introduction and incidence. *Journal of Small Animal Practice*, 7, 529-535.
- Yıldırım M., (2000). *İnsan Anatomisi*. Nobel Tıp Kitabevi, 5. Baskı
- Yu, Y., Shumway, K.L., Matheson, J.S., Edwards, M.E., Kline, T.L. and Lyons, L.A. (2019). Kidney and Cystic Volume Imaging for Disease Presentation and Progression in the Cat Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Large Animal Model. *BMC Nephrol.*, 20, 259.

BÖLÜM 50

Sosyal Jetlag Kavramı ve Sirkadyen Ritim

Hatun Erkuran¹

¹ Dr. Öğr. Gör., Gümüşhane Üniversitesi Kelkit Sema Doğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Anestezi Programı
ORCID: 0000-0002-0860-5747

1. Giriş

Sosyal jetlag (SJL), okul/iş günleri ve tatillerde uyku/uyanıklık dönemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bir sirkadiyen bozukluktur. Sirkadiyen ritmin özellikle uyku-uyanıklık zamanlaması ile sosyal zorunlulukların (okul, iş, aile düzeni vb.) uyumsuz olması sonucu ortaya çıkar. Dijitalleşme, yapay ışık maruziyeti ve çalışma/okul saatlerinin biyolojik saate uymaması, sosyal jetlagın görülme sıklığını önemli ölçüde artırmıştır (Liu, Huang, Li, Cui, & Dou, 2025; Quadra, Meller, Schafer, Dimer Hendler, & Luiz Streck, 2025; Senturk, Kagitci, Pusuroglu, et al., 2025).

Son yıllarda çocuklardan yaşlılara kadar geniş bir yaş aralığında yapılan prospektif, kesitsel ve biyobelirteç temelli çalışmalar sosyal jetlagın fiziksel, metabolik ve ruhsal sağlık üzerinde çok yönlü etkiler yarattığını göstermektedir (Abdollahi et al., 2025; Gao, Gao, & Zeng, 2025; Sun et al., 2025)

Bu bölümde sosyal jetlagın kronobiyolojik temelleri, fizyolojik sonuçları, psikolojik etkileri, davranışsal ve sosyal belirleyicileri ve güncel bilimsel kanıtlar ışığında ele alınmıştır.

2. Sirkadiyen Ritmin Temelleri

2.1. Biyolojik Saatin Yapısı

Biyolojik saat, organizmaların fizyolojik ve davranışsal aktivitelerdeki periyodik değişiklikleri düzenlemesini sağlayan bir iç zamanlama sistemidir. Bu mekanizma sayesinde organizmalar, gece ve gündüzün değişimi, mevsimsel değişimler gibi çevresel periyodik değişiklikleri tahmin edebilir ve bunlara uyum sağlayabilirler. Temel özelliği, sirkadiyen ritim olarak bilinen bir olgu olan saatlik bir periyotta otonom olarak çalışabilme yeteneğidir. Ayrıca biyolojik saat, ışık ve sıcaklık gibi dış çevresel ipuçlarına yanıt olarak fazını ayarlayarak çevreyle senkronize olabilir. İnsanlarda biyolojik saat, uyku-uyanıklık döngüsü, hormon salgılanması, metabolizma ve termoregülasyon gibi çok sayıda fizyolojik süreci düzenler. Sirkadiyen ritimle senkronizasyonu sağlamak için biyolojik saat, birincil senkronizasyon sinyali görevi gören ışık tarafından sıfırlanır. Sirkadiyen ritim, merkezi olarak hipotalamustaki suprakiasmatik çekirdek tarafından düzenlenir. Suprakiasmatik çekirdek, retina üzerinden ışık sinyallerini alarak melatonin salgısı, kortizol ritmi ve uyku-uyanıklık döngüsünü koordine eder (Gao et al., 2025; Senturk, Kagitci, Baltacioglu, Delibas, & Ustuner, 2025; Wang et al., 2025).

2.2. Fizyolojik Süreçlerle Etkileşim

Sirkadiyen sistem metabolik aktivite, endokrin fonksiyon, bağışıklık yanıtı ve bilişsel süreçler üzerinde belirleyici rol oynar. Karaciğer, pankreas ve bağırsak gibi periferik saatler günlük beslenme ve yaşam ritmine duyarlıdır. Ritmik çevresel ipuçları, merkezi sinir sistemindeki ana saati senkronize ederek, sinirsel

ve hormonal yollar aracılığıyla periferik organlardaki ritmik fizyolojik durumlarını düzenler. Sinirsel düzenleme genellikle strese yanıt olarak hızlıdır, hormonal düzenleme ise nispeten daha yavaş ve daha kararlı olma eğilimindedir, ancak SJL'den etkilenip etkilenemeyeceği bilinmemektedir. Ana endokrin organ olan hipofiz bezi, büyüme hormonu (GH), prolaktin (PRL), tirotropin uyarıcı hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) dâhil olmak üzere büyüme, üreme ve metabolizma için gerekli olan adenohipofiz hormonlarını salgılar. GH ve PRL gibi bazı hormonlar, belirli reseptörler aracılığıyla doğrudan karaciğer üzerinde etki ederken, diğerleri (TSH, ACTH, LH ve FSH) ikincil endokrin bezlerinden hormon salınımını dolaylı olarak uyarır. Özellikle hormonal salgılanma sirkadiyen aktivite sergiler; GH, PRL, TSH ve ACTH tipik bir ritmiklik gösterirken, LH ve FSH salınımları daha az karakterize edilmiştir. GH, PRL ve TSH salgılanma düzenleri, uyku yoksunluğu gibi dış uyaranların neden olduğu sirkadiyen bozukluklar tarafından bozulabilir. Ancak SJL'nin hormonal ritimleri ve bunların karaciğer üzerindeki metabolik etkilerini bozup bozmadığı henüz net değildir (Zhang et al., 2025).

2.3. Biyolojik Ritmi Etkileyen Faktörler

Toplumun modernleşmesi ve yapay ışığın yaygınlaşmasıyla birlikte, çağdaş toplumda yeni bir olgu ortaya çıkmıştır: sirkadiyen ritim uyumsuzluğu. Bu durum, çevresel zamanın içsel biyolojik zamanla senkronize olmaması durumunda ortaya çıkar ve jetlag yaşayan veya vardiyalı çalışan bireylerde sıklıkla gözlemlenir. Biyolojik saat tarafından düzenlenen geniş yelpazedeki fizyolojik süreçler göz önüne alındığında, sirkadiyen ritim uyumsuzluğunun insan sağlığını olumsuz etkilediği bilinmektedir (Gao et al., 2025). Işık maruziyeti, genetik varyasyonlar, yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite ve hormon düzeyleri sirkadiyen düzenin temel belirleyicileridir. Cinsiyet, yaş, eşlik eden endokrin ve metabolik hastalıklar, ışık maruziyeti, yeme davranışları ve sosyal zamanlama gibi faktörler tarafından belirlenen sirkadiyen ritim, her 24 saatte bir tekrarlayan bir davranışsal süreçtir. Değişen çalışma saatleri ve hızlı ve sürekli seyahat nedeniyle yapay ışığa maruz kalmanın artması sonucunda, “sirkadiyen uyumsuzluk” kavramı ortaya çıkmıştır. Özellikle vardiyalı çalışmada yaygın olan sirkadiyen uyumsuzluk, kısa ve etkisiz uyku sürelerine ve uyanıklık dönemlerine neden olur (Senturk, Kagitci, Pusuroglu, et al., 2025).

3. Kronotip Kavramı ve Bireysel Farklılıklar

Sosyal jetlag'in önemli belirleyicilerinden biri, uyku/uyanıklık davranışlarının zamanlaması ile ilgili sirkadiyen fenotipin bir ifadesi olan kronotiptir. Sirkadiyen faktörler metabolik süreçleri etkilediği gibi, tersine besin alımının zamanlamasından da etkilenebilir, özellikle de öğün zamanlamasına oldukça duyarlı olan karaciğer saatini etkileyebilmektedir. Bu nedenle, bir öğünün içerdigi enerji veya makro besin içeriği kadar, öğünün zamanlaması da kilo

düzenlenmesi ve genel sağlık sonuçları açısından kritik öneme sahiptir. Günün ilk öğünü olan kahvaltı, metabolik saatler arasındaki etkileşim için güçlü bir zamanlayıcı işlevi görmektedir, düzensiz kahvaltı tüketimi ise gastrointestinal ve metabolik saatler ile sirkadiyen sistemin diğer bileşenleri (örneğin beyin, kardiyovasküler ve bağışıklık) arasındaki senkronizasyonun bozulmasına ve dolayısıyla olumsuz kardiyometabolik sağlık sonuçlarına zemin hazırlayabilmektedir (Mustafa et al., 2025).

Sirkadiyen ritimle yakından ilişkili olan kronotip, bireylerin uykuya dalma, uyanma ve gün içindeki optimal performans gösterme eğilimlerindeki doğal farklılıkları ifade eder. Buna göre, bireyler üç farklı kronotip sergiler: "sabah tipi", "orta tip" ve "akşam tipi" bireyler, uyku-uyanıklık zamanlaması bakımından belirgin biçimde ayrılmaktadır. Sabah tipi bireyler erken saatlerde uyanıp günlük aktivitelerine başlarken, akşam tipi bireyler daha geç yatma ve uyanma eğilimindedir; dolayısıyla günlük aktiviteleri genellikle günün geç saatlerine yoğunlaşır (Senturk, Kagitci, Pusuroglu, et al., 2025). Akşam kronotipli bireylerin, hafta içi ve hafta sonu arasında uyku süresinde en belirgin değişimi yaşadığı dolayısıyla sosyal jetlag'e en yatkın grup olduğu belirtilmektedir (Liu et al., 2025).

Sirkadiyen sistem, Dünya'nın kendi eksenini etrafında bir tur atması için gereken süreye karşılık gelen 24 saatlik bir periyoda sahip içsel bir vücut saatidir. Bu zaman diliminde sirkadiyen sistem, metabolizmadan davranışlara kadar fizyolojik süreçleri kontrol eder ve iç temporal organizasyonu yönetir. Uyku-uyanıklık döngüsü, sirkadiyen sistem tarafından düzenlenen birçok sirkadiyen ritimden biridir ve bu döngüdeki bozulmaların olumsuz fiziksel ve ruhsal sağlık sonuçlarıyla bağlantılı olduğu belirtilmektedir. Kronotip, genetik, biyolojik ve çevresel etmenlerden etkilenen endojen sirkadiyen periyot değişimleriyle şekillenir. Daha uzun bir iç sirkadiyen periyoda sahip bireyler geç yatma-geç uyanma eğilimi gösterirken, daha kısa periyoda sahip olanlar erken yatıp erken uyanma eğilimindedir. Bu farklılıklar kronotip sürekliliğinin temelini oluşturur. Sabah kronotipinin akşam kronotipine kıyasla daha sağlıklı yaşam tarzı davranışları, daha yüksek yaşam memnuniyeti ve daha iyi psikolojik sağlıkla ilişkili olduğunu göstermektedir. Dahası, kronotipin depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlar üzerinde etkili bir faktör olduğu bildirilmektedir. Kronotipten bağımsız olarak, sosyal jetlag de fizyolojik ve bilişsel işlevlerde bozulmalarla, daha şiddetli adet belirtileri, daha zayıf ruh sağlığı ve daha düşük bilişsel performans gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmektedir (Islam et al., 2025; Wu et al., 2025).

4. Uyku Düzeninin Biyolojik Temelleri

Uyku, bireysel sağlık ve esenlik için esastır. Yeterli uyku, günlük işleyiş, optimal zihinsel ve fiziksel sağlık ve bilişsel süreç için temeldir (Wang et al., 2025). Uyku düzeni, metabolik, bilişsel ve psikolojik sağlığın korunmasında

kritik bir biyolojik süreç olup homeostatik uyku basıncı ve sirkadiyen ritimlerin karşılıklı etkileşimiyle düzenlenir. Hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek tarafından yönetilen sirkadiyen sistem, ışık gibi çevresel ipuçlarına duyarlı içsel bir saat işlevi görerek uyku-uyanıklık zamanlaması, hormon salınımı, vücut ısısı ve davranışsal ritimleri senkronize eder. Bireylerin biyolojik zamanlama farklılıkları kronotip olarak tanımlanır ve sabah, ara ve akşam tipi şeklinde sınıflandırılır; daha uzun endojen periyoda sahip bireyler geç yatma–geç uyanma eğilimi gösterirken daha kısa periyot sabah kronotipine karşılık gelir. Bu kronotip farklılıkları yaş ve çevresel koşullarla değişebilmekle birlikte güçlü bir genetik temele sahiptir. Modern yaşamda özellikle akşam kronotipli bireyler, biyolojik eğilimleri geç uykuya yatmayı desteklerken sosyal zorunluluklar nedeniyle erken uyanmak zorunda kaldıkları için kronik uyku yoksunluğu ve sirkadiyen uyumsuzluk yaşarlar. Hafta içi ve hafta sonu uyku zamanlamaları arasındaki bu tutarsızlık sosyal jetlag olarak adlandırılır ve glisemik düzensizlik, obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi olumsuz metabolik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Sirkadiyen bozulmanın etkileri yetişkinlerle sınırlı olmayıp çocuklar ve ergenlerde daha geç kronotip, artmış sosyal jetlag, sağlıklı yeme davranışları ve daha yüksek enerji alımı ile bağlantılıdır; ergenlikte fizyolojik ritim gecikmesi ve toplumsal programların (örneğin okul başlangıç saatleri) uyumsuzluğu bu süreci daha da belirginleştirir. Uyanmayı takiben kısa süreli bilişsel yavaşlama ve uyarılma düşüşüyle karakterize edilen uyku ataleti de uyku süresi, uyku evresi, sirkadiyen zamanlama ve kronotipten etkilenir; özellikle akşam tipi bireylerde daha uzun sürebilir. Uyku indüksiyonu ise fizyolojik ritimler, hormonal süreçler, psikolojik durum ve ışık, sıcaklık, gürültü gibi çevresel faktörlerin etkileşimiyle gerçekleşir. Artan küresel kanıtlar, uyku bozukluklarının giderek yaygınlaşmasının uyku düzeninin biyolojik temellerinin daha iyi anlaşılması gerekliliğini ortaya koyduğunu göstermektedir (Abdollahi et al., 2025; Hsiao, Wang, Reiter, & Wu, 2025; Luo, Gao, Guan, Liu, & Tao, 2025; Wang et al., 2025).

5. Sosyal Jetlag Kavramı

Sosyal jetlag, sirkadiyen ritim ile sosyal zaman talepleri arasındaki uyumsuzluğu tanımlayan bir kavram olup, bireyin biyolojik saati ile iş/okul gibi dışsal zorunlulukların dayattığı zamanlamalar arasındaki çatışmadan kaynaklanır. Sirkadiyen sistem, suprakiazmatik çekirdek tarafından yönetilen ve ışık-karanlık döngüsüyle senkronize olan içsel bir biyolojik saatir; uyku-uyanıklık döngülerinin yanı sıra metabolizma, sindirim, hormon salınımı ve bilişsel performans gibi birçok fizyolojik süreci düzenler. Bu nedenle çevresel ışık, dijital ekran kullanımı, düzensiz günlük programlar ve modern yaşamın diğer zamanlayıcıları sirkadiyen ritmin bütünlüğünü bozarak sosyal jetlag'in ortaya çıkmasına zemin hazırlar (Liu et al., 2025; Meram, Bekmezci, & Kocoglu-Tanyer, 2025).

Sosyal jetlag, en yalın hâliyle, iş/okul günleri ile boş günlerdeki uyku zamanlaması—özellikle uykunun orta noktası—arasındaki fark üzerinden ölçülür. Bu fark, kronotip ile sosyal yükümlülüklerin uyumsuzluğunu yansıtır. Akşam kronotipindeki bireyler, sosyal zorunluluklar nedeniyle hafta içi erken kalkmak zorunda kaldıklarından daha büyük sosyal jetlag yaşarlar; bu durum hafta sonlarında geç yatma ve geç uyanmayla telafi edilmeye çalışılan kronik bir uyku borcuna yol açabilir (Choubai et al., 2025; Meram et al., 2025).

Sosyal jetlag, seyahat kaynaklı akut jetlag'den farklı olarak kronik bir sirkadiyen uyumsuzluk biçimidir. Bu kronik uyumsuzluk, metabolik, kardiyovasküler ve psikolojik sağlık üzerinde bir dizi olumsuz sonuçla ilişkilendirilmiştir. Araştırmalar sosyal jetlag'in obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını göstermektedir. Sirkadiyen bozulma melatonin zamanlamasını geciktirip kortizol ritmini değiştirerek duygu durum düzenlemeyi ve stres yanıtını etkiler; amigdala aktivasyonunun artması ve prefrontal korteks plastisitesinin bozulması gibi nörobiyolojik mekanizmalar yoluyla depresyon, anksiyete ve davranış sorunları için yatkınlığı artırır. Ayrıca sosyal jetlag açık hava maruziyetini ve fiziksel aktiviteyi azaltarak ruh sağlığının korunmasında önemli olan çevresel ve davranışsal destekleyici faktörleri de zayıflatır (Choubai et al., 2025; Zarina, Berger, Fishbein, Tkachev, & Korman, 2025).

Sosyal jetlag yaşam boyunca değişiklik gösterir. Bebeklikte nadir olup 6 yaş civarında ortaya çıkmaya başlar, ergenlik döneminde biyolojik saatin doğal olarak gecikmesi ve okul programlarının erken kalkmayı zorunlu kılması nedeniyle en yüksek seviyesine ulaşır. Ergenlerde sosyal jetlag 1,5–2 saat gibi yüksek değerlere ulaşabilir. Yetişkinliğe geçişle birlikte sirkadiyen fazın ilerlemesi ve yaşam rutinlerinin düzenlenmesiyle sosyal jetlag azalır ve ortalama 1 saat civarına düşer; ileri yaşlarda ise biyolojik saatin öne kaymasıyla sosyal jetlag genellikle 0,5 saatten daha düşük değerlere iner. Ergenlik döneminde kızların erkeklere kıyasla biraz daha yüksek sosyal jetlag yaşadığı da bildirilmiştir (Gao et al., 2025; Gottlieb, Gupta, Gahan, Raymann, & Watson, 2025).

Sosyal jetlag özellikle gençler, ergenler, üniversite öğrencileri ve vardiyalı çalışanlar arasında yaygındır. Üniversite öğrencilerinde akademik stres, düzensiz uyku alışkanlıkları, gece geç saatlere kadar süren sosyal etkinlikler ve bağımsız yaşam pratikleri sosyal jetlag'i daha da şiddetlendirir. Bu kesimde uyku kalitesinin bozulması, gündüz yorgunluğu ve bilişsel performansta düşüş sık görülür; kronikleşen sosyal jetlag ise depresyon gibi ruh sağlığı sorunlarının ortaya çıkma riskini artırır (Plueckebaum, Czernochowski, Lachmann, & Beck, 2025).

Çağdaş yaşam tarzları, biyolojik sirkadiyen ritimleri dayatılan programlarla uyumsuz hale getiren akademik, mesleki ve sosyal talepler nedeniyle sıklıkla

doğal uyku düzenini bozar. İş günlerinde uykunun ortasında ve boş günlerdeki tutarsızlık olan sosyal jetlag olarak ölçülen bu uyumsuzluk, kronik sirkadiyen stresin bir biçimini temsil eder (Wu et al., 2025).

Genel olarak sosyal jetlag, hem uyku fizyolojisini hem bilişsel süreçleri etkileyen bir sirkadiyen bozulma türü olarak önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sirkadiyen ritmin güçlü biçimde davranışsal ve çevresel zamanlayıcılara bağlı olması nedeniyle sosyal jetlag yalnızca bireysel uyku tercihleriyle değil, aynı zamanda modern yaşamın yapısal talepleriyle de yakından ilişkilidir. Bu nedenle sosyal jetlag'i azaltmaya yönelik stratejiler, bireysel uyku hijyeni düzenlemelerinin yanı sıra eğitim, iş ve toplum düzeyinde daha sirkadiyen-uyumlu düzenlemeleri de gerektirmektedir (J. Luo et al., 2025; Savvidis, Maggio, Rizzo, Zabulienė, & Ilias, 2025).

6. Sonuç

Sosyal jetlag, sirkadiyen biyolojinin bozulması sonucu ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sağlık üzerinde kapsamlı etkileri olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar sosyal jetlagin yaşamın erken dönemlerinden itibaren beslenme, metabolik sağlık, ruh sağlığı ve bilişsel performans üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bireysel yaşam tarzı değişiklikleri, toplumsal düzenlemeler ve kronobiyolojik müdahaleler, sosyal jetlagin etkilerini azaltmada kritik rol oynar.

KAYNAKLAR

- Abdollahi, A. M., Merikanto, I., Vepsäläinen, H., Li, X., Tilli, E., Peltonen, H., . . . Erkkola, M. (2025). Investigating preschool-aged chronotype and social jetlag as predictors of early adolescent diet and BMI z-score: an eight-year follow-up from the DAGIS study. *Int J Obes (Lond)*, 49(5), 793-800. doi:10.1038/s41366-024-01702-4
- Choubai, S., Harsh, J. R., Hartstein, L. E., Abbas, L., Wong, S. D., & LeBourgeois, M. K. (2025). Social jetlag is associated with body mass (BMI) in children aged 2-8 years: A cross-sectional analysis. *Sleep Health*, 11(5), 606-612. doi:10.1016/j.sleh.2025.04.003
- Gao, L., Gao, J., & Zeng, Z. (2025). Social jet lag and mental health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychol (Amst)*, 259, 105419. doi:10.1016/j.actpsy.2025.105419
- Gottlieb, E., Gupta, S., Gahan, L., Raymann, R. J., & Watson, N. F. (2025). Social jetlag decreases across the lifespan: A prospective big data analysis of objective sleep metrics. *J Sleep Res*, 34(4), e14433. doi:10.1111/jsr.14433
- Hsiao, F. C., Wang, Y. C., Reiter, E., & Wu, C. W. (2025). The linkage between chronotype, social jetlag, and responses to sleep inertia. *Scientific Reports*, 15(1). doi:ARTN 12858 10.1038/s41598-025-93057-7
- Islam, Z., Yamamoto, S., Konishi, M., Kochi, T., Kabe, I., & Mizoue, T. (2025). Relationship of Social Jetlag and Chronotype With the Risk of Diabetes Among Predominantly Male Japanese Daytime Workers: A Prospective Study. *J Sleep Res*, 34(5), e70064. doi:10.1111/jsr.70064
- Liu, Y., Huang, T., Li, Z., Cui, H., & Dou, X. (2025). Mediating effects of self-control and sleep quality on the association between social jetlag and mental health in adolescents. *Chronobiol Int*, 1-10. doi:10.1080/07420528.2025.2579149
- Luo, J., Yang, J. Y., Dai, T. J., Zhao, J., Wu, S. S., Zhou, L. L., . . . Lin, S. (2025). Non-linear relationship between social jetlag and depressive symptoms among Chinese college students. *Scientific Reports*, 15(1). doi:ARTN 18317 10.1038/s41598-025-03371-3
- Luo, Y., Gao, Y., Guan, Z., Liu, H., & Tao, S. (2025). Associations of Sleep Duration and Social Jetlag with Dry Eye Disease in Chinese School-Aged Children and Adolescents. *Nat Sci Sleep*, 17, 2041-2049. doi:10.2147/NSS.S551300
- Meram, H. E., Bekmezci, E., & Kocoglu-Tanyer, D. (2025). The mediating role of social jetlag and chronotype in the relationship between menstrual symptoms and mental health among university students. *Chronobiol Int*, 42(10), 1341-1349. doi:10.1080/07420528.2025.2544845
- Mustafa, M., Healy, U., Kosidialwa, O., Wong, M., Alsalman, S., Conway, O., . . . McDermott, J. H. (2025). Irregular breakfast eating in type 2 diabetes

- mellitus is associated with greater social jetlag and poorer metabolic health. *J Sleep Res*, 34(3), e14340. doi:10.1111/jsr.14340
- Plueckebaum, H., Czernochowski, D., Lachmann, T., & Beck, A. K. (2025). Too early for inhibitory control? ERP evidence for social jetlag in evening chronotypes across three domains of distraction. *Biol Psychol*, 198, 109042. doi:10.1016/j.biopsycho.2025.109042
- Quadra, M. R., Meller, F. O., Schafer, A. A., Dimer Hendler, T., & Luiz Streck, E. (2025). Chrononutrition and sleep patterns in individuals with diabetes mellitus: Assessing misalignments and social jetlag. *Chronobiol Int*, 42(10), 1427-1436. doi:10.1080/07420528.2025.2552855
- Savvidis, C., Maggio, V., Rizzo, M., Zabuliene, L., & Ilias, I. (2025). The Gut Microbiota Axis in Social Jetlag: A Novel Framework for Metabolic Dysfunction and Chronotherapeutic Innovation. *Medicina (Kaunas)*, 61(9). doi:10.3390/medicina61091630
- Senturk, S., Kagitci, M., Baltacioglu, M., Delibas, D. D., & Ustuner, I. (2025). The influence of primary dysmenorrhea on chronotypes, social jetlag, and night eating habits: a cross-sectional study of anxiety and depression. *BMC Womens Health*, 25(1), 279. doi:10.1186/s12905-025-03830-z
- Senturk, S., Kagitci, M., Pusuroglu, M., Avci, U., Telatar, T. G., Kefeli Col, B., . . . Tinelli, A. (2025). The Impact of Polycystic Ovary Syndrome on Mood Disorders: A Cross-Sectional Questionnaire Study on Chronotypes, Social Jetlag, and Night Eating Habits. *J Clin Med*, 14(19). doi:10.3390/jcm14197068
- Sun, S., Yang, Y., Yu, F., He, Y., Luo, C., Zhang, M., . . . Tung, T. H. (2025). Social jetlag and depressive symptoms among young people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 25(1), 664. doi:10.1186/s12888-025-07066-x
- Wang, C. K. J., Teo, W. P., Gooley, J. J., Chian, L. K., Burns, S. F., Mukherjee, S., . . . Sumarta, T. T. (2025). Adolescents' sleep patterns, chronotype, social jetlag, school arrival time and sleep duration: Comparisons of three post-secondary education systems in Singapore. *Acta Psychol (Amst)*, 260, 105711. doi:10.1016/j.actpsy.2025.105711
- Wu, S., Peng, M., Zuo, Y., Wang, M., Feng, Z., Wang, H., . . . Dong, X. (2025). Social jetlag and obstructive sleep apnea severity: A retrospective study based on polysomnography. *Sleep Med*, 134, 106722. doi:10.1016/j.sleep.2025.106722
- Zarina, D., Berger, A., Fishbein, P., Tkachev, V., & Korman, M. (2025). Living by the clock of the book: religious observance enhances circadian stability and reduces social jetlag in older adults, a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 25(1), 2607. doi:10.1186/s12889-025-23861-3

Zhang, P. Z., Shi, Y. H., Guo, Y. X., Li, Y. Y., Yin, H. L., Wu, T. Y., . . . Bi, Y. (2025). Social jetlag elicits fatty liver via perturbed circulating prolactin rhythm-mediated circadian remodeling of hepatic lipid metabolism. *Mil Med Res*, 12(1), 29. doi:10.1186/s40779-025-00609-z

BÖLÜM 51

Arı Zehrinin Biyomedikal Potansiyeli: Moleküler Yapıdan Antimikrobiyal, Antifungal, Antiviral Terapilere

Emine Sönmez¹

¹ Doç. Dr., Düzce Üniversitesi, ORCID: 0000-0003-4418-5599

Giriş

Antimikrobiyal direnç, günümüzde halk sağlığını tehdit eden en ciddi sorunlardan biri haline gelmiş olup, özellikle antibiyotiklerin yanlış ve aşırı kullanımı sonucunda birçok mikroorganizma çoklu direnç geliştirmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, 2017). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2017 yılında yayımladığı antibiyotik direnci listesi ve 2020'deki güncellemesi, yeni antibiyotik geliştirilmesindeki yetersizlik nedeniyle ilaç-dirençli enfeksiyonların küresel ölçekte artmaya devam ettiğini göstermektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2017; Dünya Sağlık Örgütü, 2020). Yalnızca ABD'de yılda 2.8 milyon antibiyotiğe dirençli enfeksiyon meydana gelmekte ve bu enfeksiyonlar 35.000'den fazla ölüme yol açmaktadır (Yacoub vd., 2020). Küresel çapta değerlendirildiğinde ise antimikrobiyal direnç nedeniyle yılda en az 70.000 kişinin hayatını kaybettiği, 2050 yılına gelindiğinde bu sayının yıllık 10 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Le vd., 2020). Özellikle çoklu ilaca dirençli patojenlerin artışı, yoğun bakım ünitelerinden uzun dönem bakım merkezlerine kadar geniş bir yelpazede ciddi risk oluşturmaktadır (Le vd., 2020).

Bu artan direnç karşısında, daha etkili, toksisitesi düşük ve farklı etki mekanizmalarına sahip doğal antimikrobiyal ajanlara olan ilgi giderek artmıştır. Doğal ürünler arasında hayvan zehirleri, bitkisel ekstraktlar, alg bileşenleri ve en önemlisi çeşitli organizmaların venözü içerikleri antimikrobiyal potansiyelleri nedeniyle yoğun şekilde araştırılmaktadır (White, 2010). Venomlu canlılar; eklembacaklılar, yumuşakçalar, denizanası gibi knidaryanlar ve sürüngenler gibi çok çeşitli filumlarda bulunmakta olup, zehirlerini savunma veya avlarını etkisiz hâle getirme amacıyla kullanırlar (White, 2010). Bu organizmalardan elde edilen bileşiklerin farmakolojide önemli yeri vardır; örneğin Captopril® yılan zehrindeki ACE inhibitöründen geliştirilmiş bir antihipertansif ilaçtır (Opie ve Kowolik, 1995), Prialt® ise konus salyangozu zehrinden izole edilerek şiddetli kronik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır (McGivern ve Ziconotide, 2007).

Son yıllarda özellikle hayvan zehirlerinden elde edilen antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), güçlü biyolojik aktiviteleri ve çoklu etki mekanizmaları nedeniyle yeni nesil antibiyotik adayları arasında öne çıkmaktadır (Hancock, 2001; Peters vd., 2010; Pasupuleti vd., 2011; Ortiz vd., 2015). AMP'ler genellikle 100 amino asitten kısa, katyonik veya amfipatik yapıda olup, hem omurgasızlarda hem omurgalılarda doğal bağışıklık sisteminin temel bileşenleridir (Peters vd., 2010; Pasupuleti vd., 2011). Hücre membranını doğrudan hedef alan, por oluşturarak ya da membranı parçalayarak etki gösterebilen bu peptitler, enerji gerektirmeyen hızlı bir mekanizma ile mikroorganizmaların ölümüne neden olur (Pushpanathan vd., 2013). Direnç gelişiminin düşük olması, AMP'lerin tedaviye alternatif olarak değerlendirilmelerinde önemli bir avantajdır. Ancak doğal

kaynaklardan düşük miktarda elde edilebildiklerinden, kimyasal sentez ve yapısal modifikasyonları gerekmektedir (Boto vd., 2018). Bugüne dek binlerce AMP tanımlanmış ve Antimicrobial Peptide Database'e kaydedilmiştir (Wang vd., 2016).

Doğal antimikrobiyal kaynaklar içinde arı zehri özellikle öne çıkmaktadır. WHO'nun da belirttiği üzere, mevcut antibiyotiklere direnç oranlarının artması nedeniyle yeni etki mekanizmalarına sahip doğal ürünlerin araştırılması kritik önem taşımaktadır (Rehman vd., 2020). Arı zehri, bal arısı işçi arılarının savunma amacıyla salgıladığı kompleks bir biyolojik kokteyldir (Baracchi vd., 2011). Tarihsel olarak bakıldığında, Mısır (MÖ 4000) döneminden başlayarak Hippocrates, Aristoteles ve Galen gibi önemli isimler tarafından da terapötik amaçla kullanıldığı bilinmektedir (Pak 2016; Bellik 2015). Geleneksel Çin Tıbbında ise özellikle enflamatuvar hastalıkların (romatoid artrit, tendonit, lupus, fibrozis vb.) tedavisinde yüzyıllardır yer almaktadır (Janik vd., 2017; AL-Ani vd., 2015).

Arı zehrinin biyolojik aktivitesinin büyük bölümü, içerdiği güçlü peptit ve enzimlerden kaynaklanmaktadır. Zehrin kuru ağırlığının %40–60'ını oluşturan melittin (Dong vd., 2015), mast hücresi degranülasyon peptidi (MCDP), sekapin ve izomerleri (sekapin-1 ve 2), adolpanin, tertiapin, apamin (Huh vd., 2012; Mourelle vd., 2014; Meng vd., 2012; Drici vd., 2000) ile fosfolipaz A2 (PLA2), hyaluronidaz ve asit fosfataz gibi enzimler (Georgieva vd., 2009; Rybak-Chmielewska ve Szczêsna, 2004) bu aktivitenin temel belirleyicileridir. Ayrıca dipeptidil peptidaz IV (Api m 5) (Blank vd., 2010), Api m 6 (Kettner vd., 2001), CUB serin proteaz (Api m 7) (Georgieva vd., 2009), icarapin (Api m 10) (Blank vd., 2011), MRJP 8 ve 9 (Peiren vd., 2008; Blank vd., 2011) gibi proteinler ve uçucu bileşenler de zehrin farmakolojik etkilerine katkıda bulunur (Pickets vd., 1982). Bu zengin biyokimyasal içerik sayesinde arı zehri; antiinflamatuvar (Kocyigit vd., 2019; Sobral vd., 2016), radyoprotektif (Varanda ve Tavares, 1998) ve geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite göstermektedir (Han vd., 2009; Han vd., 2016). Ayrıca arı zehrinin antibiyotiklerle kombinasyonunun (vankomisin, oksasilin, amikasin) sinerjik etkinlik oluşturduğu ve özellikle Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı güçlendirilmiş antimikrobiyal etki sağladığı bildirilmiştir (AL-Ani vd., 2015).

Bu bağlamda arı zehrinin antimikrobiyal etkinliği, hem dirençli patojenlerle mücadelede hem de yeni nesil doğal biyoterapötiklerin geliştirilmesinde önemli bir potansiyel taşımaktadır. AMP'lerin ve arı zehri bileşenlerinin geniş yelpazedeki mikroorganizmalara karşı etkileri, onları modern tıpta geleceğin tedavi seçenekleri arasında güçlü adaylar hâline getirmektedir (McGivern vd., 2007; Peters vd., 2010; Pasupuleti vd., 2011; Ortiz vd., 2015; Hancock vd., 2001).

1. Arı Zehri Bileşenleri

Arı zehri, kimyasal olarak son derece kompleks, çok sayıda biyolojik olarak aktif molekül içeren bir karışımdır. Zehrin ana bileşeni sudur ve toplam hacmin yaklaşık %88'ini oluşturur. Geri kalan kuru fraksiyon; başlıca peptitler (melittin, apamin, sekapin, procamin A ve B, adolapin, tertiapin, MCDP), enzimler (özellikle PLA2, daha düşük oranda fosfolipaz B [PLB], hiyalüronidaz, asit fosfomonoesterazlar, lizofosfolipaz, α -glukosidaz), fizyolojik aminler ve nörotransmitterler (histamin, dopamin, noradrenalin), karbonhidratlar (glukoz, fruktoz), fosfolipitler, serbest amino asitler ve yüksek miktarda mineral maddelerden oluşur (Son vd., 2007; Gajski ve Garaj-Vrhovac, 2013; Ullah vd., 2023; Chen ve Lariviere, 2010; Habermann 1972; Gauldie vd., 1978; Dotimas ve Hider, 1987; Hider 1988; Wehbe vd., 2019) (Tablo 1). Bu bileşenlerin hemen hepsinin, farklı hücrel sistemler üzerinde az ya da çok düzeyde biyolojik etkisi bulunduğu gösterilmiştir. Literatüre göre arı zehrinde miktar olarak en bol bulunan peptitler melittin, apamin ve MCDP'dir (Son vd., 2007; Gajski ve Garaj-Vrhovac, 2013; Ullah vd., 2023; Chen ve Lariviere, 2010). Ayrıca arı zehrinin kompozisyonunun, zehrin toplandığı coğrafi bölgeye ve mevsime göre değişiklik gösterebildiği de vurgulanmaktadır (Małek vd., 2023; Obeidat vd., 2023). Bu çok bileşenli yapının bir sonucu olarak, arı zehri peptit ve enzimleri sitolitik, nörotoksik, proinflamatuvar, alerjenik ve antimikrobiyal etkiler dahil olmak üzere geniş bir yelpazede biyolojik aktivite sergiler. Melittin, apamin, sekapin, MCDP, tertiapin, hiyalüronidaz ve PLA2 gibi bileşenler, bu toplam biyolojik etkinliğe çoğu zaman sinerjistik biçimde katkıda bulunmaktadır (Housecroft, 2019; Isidorov vd., 2023; Nader vd., 2021; Alvarez-Suarez, 2017).

Tablo1: Kuru arı zehrinin molekül tipi, bileşenleri ve ağırlık yüzdeleri

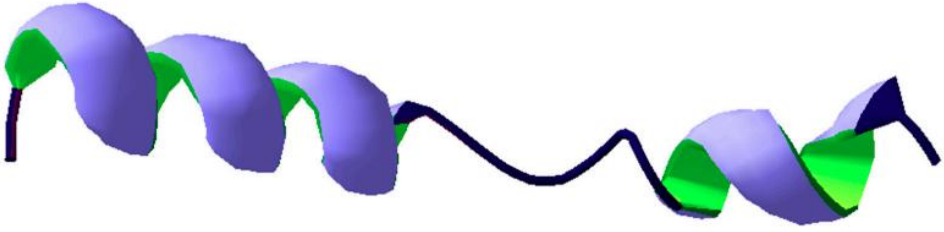
Molekül Sınıfı	Bileşenler	Kuru Arı Zehri (%)
Enzimler	Fosfolipaz A ₂	10–12
	Hiyalüronidaz	1–3
	Asit fosfomonoesteraz	1
	Lizofosfolipaz	1
	α -glukosidaz	0.6
Proteinler ve Peptitler	Melittin	40–50
	Apamin	1–3
	Mast hücresi degranülasyon peptidi (MCDP)	1–2
	Sekapin	0.5–2
	Prokamin	1–2
	Adolapin	1.0
	Proteaz inhibitörü	0.8

Molekül Sınıfı	Bileşenler	Kuru Arı Zehri (%)
	Tertiapin	0.1
	Diğer küçük peptitler (<5 amino asidi olanlar)	13–15
Fizyolojik olarak aktif aminler	Histamin	0.5–2.0
	Dopamin	0.2–1.0
	Noradrenalin	0.1–0.7
Amino asitler	Aminobütirik asit	0.5
	α -amino asitler	1
Şekerler	Glikoz ve fruktoz	2
Fosfolipitler	–	5
Uçucu bileşikler	–	4–8

1.1 Melittin

Melittin, arı zehrinin en iyi tanımlanmış ve toksik açıdan en önemli bileşenidir. Literatür verilerine göre kuru zehrin yaklaşık %50'sini oluşturur (Terwilliger ve Eisenberg, 1982a; Terwilliger ve Eisenberg, 1982b; Terwilliger vd., 1982). 26 amino asit kalıntısından oluşan, 2847,5 Da molekül ağırlığına sahip bazik bir peptit olup üç boyutlu yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir. Amino asit dizilimi şöyledir: Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Gln-Gln. Çoğu çalışmada melittin, güçlü membran etkileri nedeniyle bir AMP olarak kabul edilmektedir (Housecroft, 2019; Isidorov vd., 2023).

Melittin zincirindeki amino asitlerin dizilimi, moleküle hem amfoterik hem de amfipatik özellik kazandırır. N-terminal bölge (1–20. pozisyonlar) ağırlıklı olarak non-polar, hidrofobik ve nötr amino asitlerden; C-terminal bölge (21–26. pozisyonlar) ise hidrofilik ve bazik amino asitlerden oluşur. Bu polar/apolar dizilim, melittinin lipid çift tabakaya yerleşmesini kolaylaştırır; yüzey ve membran gerilimini yükselterek adeta doğal bir deterjan gibi davranmasına neden olur. Melittin monomer veya tetramer formda çözünür, ancak hücre membranına kolayca entegre olarak fosfolipit çift tabaka içinde iyon gözenekleri (porlar) oluşturur; bu da membran bütünlüğünün bozulmasına ve hücre içeriğinin sızmasına yol açar (Dempsey 1990; Bechinger 1997; Bechinger ve Lohner, 2006). Zehir bezinde bulunan yüksek konsantrasyonlarda tetramer hâlinde, hücre lizisi için gerekli minimal konsantrasyonlarda ise monomer hâlinde bulunur (Ladokhin ve White, 1999; Terwilliger ve Eisenberg, 1982a; Terwilliger ve Eisenberg, 1982b; Terwilliger vd., 1982). Tetramerik yapılar sinir uçlarında depolarizasyona yol açarak ağrı duyusunu tetikler (Dempsey 1990; Bechinger 1997; Bechinger ve Lohner, 2006).



Şekil 1: Melittinin üç boyutlu yapısı (PDB: 2MW6), RCSB PDB veri bankasından (<http://www.rcsb.org/>) indirilmiştir.

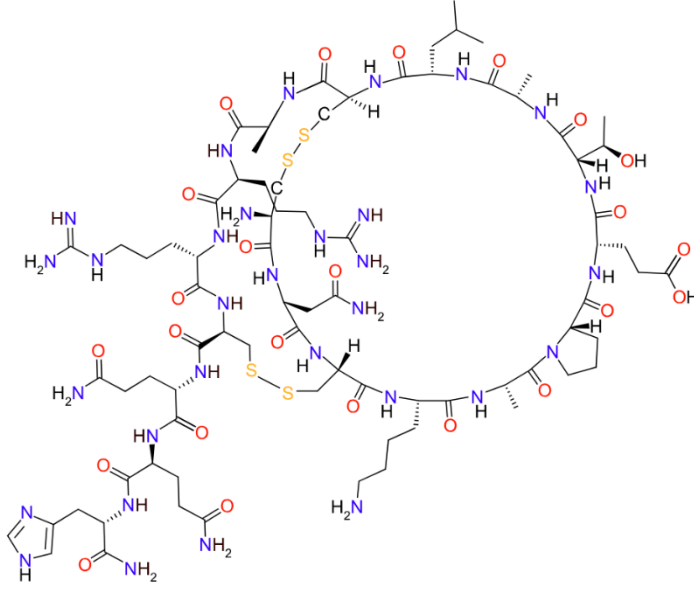
Melittin, PLA2'nin aktivitesini artırarak membran yıkımına katkıda bulunur; bu kombinasyon hücre zarının tam kat yıkımına neden olabilir (Lad ve Thomas Shier, 1979; Shier 1979). Her melittin zinciri iki α -heliks segmenti içeren, bükülmüş çubuk benzeri bir yapı sergiler; bu yapısal özelliklerin sitotoksik özelliklerde belirleyici olduğu düşünülmektedir (Terwilliger ve Eisenberg, 1982a; Terwilliger ve Eisenberg, 1982b; Terwilliger vd., 1982; Ladokhin ve White, 1999). Çalışmalar melittinin lenfositler, eritrositler, timositler ve intestinal epitel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hematopoietik ve epitelial hücreler için toksik olabildiğini göstermektedir (Gajski ve Garaj-Vrhovac, 2013; Gajski vd., 2016; Stuhlmeier 2007; Maher ve McClean, 2008). Melittin, plazma membranını bozarak hücrenin metabolik fonksiyonlarını ve enzimatik sistemlerini etkileyebilir; litik aktivitesi özellikle fosfolipit çift tabakasına entegre olma kapasitesi ile ilişkilidir (Fletcher ve Jiang, 1993; Raghuraman ve Chattopadhyay, 2007).

Moleküler düzeyde melittinin yalnızca membran düzeyinde değil, hücre içi sinyal yolları üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Tümör nekroz faktörü (TNF) reseptörleri, sitokin sinyal yolları ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gibi metabolik yolak bileşenlerini baskılayabildiği; bu yolla apoptozu destekleyici bir rol üstlenebileceği bildirilmektedir (Housecroft, 2019; Isidorov vd., 2023; Nader vd., 2021; Alvarez-Suarez, 2017). Benzer şekilde, melittinin kanser hücreleri, bakteriler ve mantarların membranlarını bozma kapasitesi nedeniyle pek çok in vitro çalışmada pozitif kontrol olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Housecroft, 2019; Nader vd., 2021).

1.2 Apamin

Apamin, arı zehrinin temel nörotoksinlerinden biridir ve kan-beyin bariyerini geçebilme özelliği ile dikkat çeker. İki disülfid köprüsü (Cys1–Cys11, Cys3–Cys15) içeren, 18 amino asitlik küçük ve bazik bir peptittir; 2027,3 Da moleküler ağırlığa sahiptir (Hider ve Ragnarsson, 1980; Habermann 1984). Şekil 2'de apaminin dairesel konformasyona yakın sıkı yapısı, disülfid bağlarıyla stabilize edilmiş halkasal düzeni ve pozitif yüklü amino asit kalıntıları görünmektedir. Amino asit dizilimi Cys-Tyr-Cys-Lys-Ala-Pro-Glu-Thr-Ala-Leu-Cys-Ala-Arg-

Arg-Cys-Gln-Gln-His şeklindedir. Toksin yapısında görülen tipik translasyon sonrası modifikasyonlar nedeniyle apaminin C-terminal ucu amidasyona uğramıştır.



Şekil 2: Apaminin kimyasal yapısı

Apamin, memelilerin spinal kordunda belirgin nörotoksik etkilere neden olarak kas spazmlarına yol açar (Gajski vd., 2024). En iyi bilinen özelliği, belirli Ca^{2+} ile aktive olan potasyum kanallarını yüksek selektiviteyle inhibe etmesidir; bu nedenle 1980'li yılların başında söz konusu kanalların tanımlanmasında farmakolojik bir prob olarak kullanılmıştır (Mutlu Erdoğan vd., 2025; Gu vd., 2020). Apaminin ayrıca antimikrobiyal etki gösterebildiği ve yapısal stabilitesi nedeniyle potansiyel bir ilaç taşıyıcı molekül olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (Housecroft, 2019; Mutlu Erdoğan vd., 2025).

1.3 Mast Hücreleri Degranülasyon Peptidi

MCDP, arı zehrinin bir diğer önemli peptid bileşenidir. İki disülfid köprüsü içeren, 22 amino asit uzunluğunda bazik bir peptid olup 2587,2 Da molekül ağırlığına sahiptir. Amino asit dizilimi Ile-Lys-Cys-Asn-Cys-Lys-Arg-His-Val-Ile-Lys-Pro-His-Ile-Cys-Arg-Lys-Ile-Cys-Gly-Lys-Asn şeklinde bildirilmiştir (Ziai vd., 1990).

Düşük konsantrasyonlarda mast hücrelerinin degranülasyonunu ve histamin salınımını indükler; bu etki potasyum kanallarının inhibitör etkisiyle ilişkili olup sokma sonrası ortaya çıkan şişlik, ağrı ve alerjik reaksiyonlardan kısmen sorumlu tutulmaktadır (Ziai vd., 1990; Buku vd., 1999). Daha yüksek konsantrasyonlarda

ise antiinflamatuvar etki gösterebildiği rapor edilmiştir (Khalil vd., 2021; Abd-El-Samie vd., 2024).

1.4 Diğer Peptitler

Arı zehrinde daha düşük yüzdelerde bulunan diğer peptitlerin fonksiyonları nispeten daha az aydınlatılmıştır (Palma 2006; Chen ve Lariviere, 2010). Adolapin, toplam arı zehri miktarının yaklaşık %1'ini oluşturur ve başlıca antiinflamatuvar ve analjezik özellikleriyle tanımlanmıştır (Shkenderov ve Koburova, 1982; Koburova vd., 1985). Sekapin, arı zehrinin yaklaşık %0,5'ini oluşturan, 21 amino asitten oluşan, prolin içeriği yüksek ve tek disülfid köprüsüne sahip bir peptittir (Palma 2006; Dotimas ve Hider, 1987). Antifibrinolitik, antielastolitik ve antimikrobiyal etkileri olduğu, ayrıca potansiyel bir nörotoksin olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (Khalil vd., 2021; Ullah vd., 2023; Yaacoub vd., 2023; Abd-El-Samie vd., 2024). Tertiapin, arı zehrinin yaklaşık %0,1'ini oluşturur, yine 21 amino asit ve tek disülfid bağından oluşan küçük bir peptittir (Palma 2006; Miroshnikov vd., 1983). Özellikle potasyum kanallarını bloke edici etkisi ile bilinir ve bu özelliği ile nörofizyolojik çalışmalarda model molekül olarak kullanılmaktadır (Khalil vd., 2021; Ullah vd., 2023; Yaacoub vd., 2023; Abd-El-Samie vd., 2024).

1.5 Enzimler

PLA2, arı zehrinin en önemli enzimatik bileşenidir ve kuru zehrin yaklaşık %10'unu oluşturur (Valentin ve Lambeau, 2000; Six ve Dennis, 2000; Lee ve Bae, 2016b). Sekretuvar PLA2 (sPLA2) sınıfına ait olan bu enzim, membran glisero-3-fosfolipitlerinin sn-2 pozisyonundaki yağ asidi ester bağının hidrolizini katalizler. Bu reaksiyon sonucu lizofosfolipitler ve doymamış yağ asitleri (özellikle arakidonik asit) açığa çıkar; bunlar lökotrien ve prostaglandin gibi inflamatuvar mediyatörlerin sentezinde öncül olarak görev yapar (Valentin ve Lambeau, 2000; Six ve Dennis, 2000; Lee ve Bae, 2016b; Mutlu Erdoğan vd., 2025). PLA2 ve hidroliz ürünlerinin hücre membranları üzerinde doğrudan etkili olduğu, melittin ile birlikte uygulandığında hücre membranında belirgin lizise yol açtığı gösterilmiştir (Lad ve Thomas Shier, 1979; Shier 1979). Ayrıca PLA2, arı zehrinin en önemli alerjenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Valentin ve Lambeau, 2000; Gajski vd., 2024; Six ve Dennis, 2000) ve hem **α -heliks** hem de **β -katlanmış tabaka** bölgeleri içeren kompakt bir protein yapısına sahiptir (Şekil 3). Arı zehri, daha düşük oranlarda PLB de içerir; PLB fosfogliseridlerin hidrolizini katalizler ve PLA2'nin etkilerini tamamlayıcı rol oynar (Habermann, 1972; Doery ve Pearson, 1964).



Şekil 3: PLA2'nin üç boyutlu yapısı

Hiyalüronidaz, bağ dokusundaki hiyalüronik asidi parçalayan ve bu yolla doku matriksinde “açıklıklar” oluşturarak zehrin çevre dokulara daha hızlı yayılmasını sağlayan bir enzimdir (Carpena vd., 2020; Khalil vd., 2021; Chen ve Lariviere, 2010). Hiyalüronidaz aynı zamanda alerjenik yanıtı artırarak arı zehrinin duyarlılık ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarındaki rolünü güçlendirmektedir.

2. Etki Mekanizması

Arı zehrinin antimikrobiyal etkisi, başta melittin ve PLA2 olmak üzere peptit ve enzim bileşenlerinin çok basamaklı ve çoğunlukla membran hedefli mekanizmalarına dayanmaktadır. Melittin, amfipatik yapısı sayesinde bakteri ve mantar hücrelerinin fosfolipit çift tabakasına bağlanarak membrana yerleşir; belirli bir eşik konsantrasyonun üzerinde ise por benzeri yapılar oluşturarak iyon ve sitoplazmik içeriğin sızmasına, sonuçta hızlı hücre lizisine neden olur (Abd El-Wahed vd., 2018; Pucca vd., 2019). Gram-pozitif bakterilerde dış membranın bulunmaması ve yüzey yükündeki farklılıklar nedeniyle, melittinin sitolitik etkisine karşı Gram-negatif bakterilere oranla daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (El-Seedi vd., 2020; Maitip vd., 2021).

Hücresel yapı özellikleri nedeniyle Gram-pozitif bakterilerin melittine karşı duyarlılığı, Gram-negatif türlere kıyasla daha yüksektir (Han vd., 2009; Picoli vd., 2017; Navarre ve Schneewind, 1999). Bunun temel nedeni, melittinin Gram-pozitif bakterilerin kalın peptidoglikan tabakasını daha kolay aşabilmesi; buna

karşın Gram-negatif bakterilerde bulunan lipopolisakkarit tabakasının girişe bir bariyer oluşturmaktadır. Melittinin antimikrobiyal aktivitesinde 14. pozisyonadaki prolin kalıntısının kritik rol oynadığı, bu amino asidin bulunmadığı melittin analoglarında, doğal peptitle karşılaştırıldığında etkinliğin belirgin biçimde azaldığı rapor edilmiştir (Jamasi vd., 2014). Benzer şekilde, serin (Mel-S) veya asparajin (Mel-N) ikame edilmiş melittin türevleri de *Escherichia coli* hücre zarını penetre edebilmekte; ancak Mel-S'nin Mel-N'ye göre daha yüksek etkinlik sergilediği gösterilmiştir (Park vd., 2014).

Mantar hücrelerinde ise melittin, ergosterol içeren zengin ve negatif yüklü lipidlerden oluşan membranı hedef alır. *Candida albicans* üzerinde yapılan çalışmalar, melittinin hem doğrudan membran geçirgenliğini artırarak hücre içeriklerinin sızmasına yol açtığını hem de daha düşük, lizis oluşturmeyen konsantrasyonlarda apoptotik-benzeri hücre ölümü tetiklediğini göstermiştir. Bu süreçte reaktif oksijen türlerinde artış, mitokondriyal membran potansiyelinde azalma, kalsiyum homeostazının bozulması ve kaspaz benzeri proteazların aktivasyonu tanımlanmıştır (Supriya vd., 2025).

Melittin ile PLA2 arasındaki işbirliği, antimikrobiyal etkinliğin en önemli bileşenlerinden biridir. Melittinin membranda oluşturduğu porlar ve deformasyonlar, fosfolipitlerin iç yüzeyini açığa çıkararak PLA2'nin substratına erişimini kolaylaştırır. PLA2, bu fosfolipitleri hidrolize ederek membran bütünlüğünde geri dönüşümsüz hasara yol açar; aynı zamanda lizofosfolipit ve yağ asidi ürünleri, membran akışkanlığını bozarak hücreyi ek stres altına sokar (Liu ve Xu, 2010). Arı zehrinin antimikrobiyal etkisi yalnızca doğrudan membran hasarıyla sınırlı değildir; biyofilm inhibisyonu, immün yanıtın modülasyonu ve bazı bileşenlerin proteaz inhibitör aktivitesi de bu etkiye katkı sunar. Çok ilaca dirençli patojenlerin oluşturduğu güçlü biyofilmler üzerinde melittinin tek başına ve antibiyotiklerle kombinasyon halinde biyofilm azaltıcı ve bozucu etkiler gösterdiği; bu etkinin antibiyotiklerin biyofilme penetrasyonunu artırdığı ve hedeflerine ulaşmalarını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Al-Kafaween vd., 2020).

3. Arı Zehrinin Antimikrobiyal Aktivitesi

Arı zehri ve özellikle temel bileşeni melittinin antimikrobiyal spektrumu oldukça geniştir. Bununla birlikte etki düzeyi; hedef mikroorganizmanın türüne, hücre duvarı/membran yapısına, uygulanan test protokolüne ve kullanılan zehir/preparatın kimyasal bileşimine bağlı olarak belirgin şekilde değişmektedir (Rabea vd., 2025; Grinn-Gofroń vd., 2025). Mevcut literatür, arı zehrinin hem Gram-pozitif hem Gram-negatif bakteriler, mantarlar ve biyofilm oluşturan dirençli patojenler üzerinde güçlü biyolojik aktivite gösterebildiğini ortaya koymaktadır.

Çok sayıda in vitro çalışmada arı zehri ve melittinin; başta *Staphylococcus aureus* (özellikle MRSA suşları), *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis* ve *Enterococcus faecalis* olmak üzere çeşitli Gram-pozitif bakterilere karşı belirgin antibakteriyel aktivite sergilediği bildirilmiştir (Kim vd., 2005; Park vd., 2012; Sönmez vd., 2022; Zolfagharian vd., 2016). Melittinin antimikrobiyal etkisi, *E. coli*, *S. aureus* ve *Borrelia burgdorferi* dâhil olmak üzere farklı bakteriyel türlerde ayrıntılı biçimde araştırılmıştır (Han vd., 2009; Choi vd., 2015; Jamasbi vd., 2016; Picoli vd., 2017).

Genel olarak melittinin, *S. aureus* tarafından oluşturulan biyofilmleri *E. coli* biyofilmlerine kıyasla daha etkili bir şekilde parçaladığı; biyofilm üretim oranlarının sırasıyla %56 ve %37 olduğu bildirilmiştir (Picoli vd., 2017). Bu nedenle melittin, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) enfeksiyonlarının tedavisinde potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmekte; hayvan modelleri ve in vitro çalışmalar bu görüşü desteklemektedir (Ioannou vd., 2023; Zarghami vd., 2021). Özellikle melittin kaplı/antibiyotik yüklü implant kaplamalarında MRSA ve vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) suşlarının eradike edilebildiği bildirilmiştir (Zarghami vd., 2021).

Gram-negatif bakteriler, dış membran ve lipopolisakkarit (LPS) tabakası nedeniyle katyonik peptitlere karşı daha dirençli kabul edilmekle birlikte, melittin bu grupta da anlamlı aktivite sergileyebilmektedir. *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi klinik açıdan önemli türler üzerinde melittinin tek başına orta düzeyde, ancak özellikle antibiyotiklerle kombinasyon hâlinde kullanıldığında belirgin şekilde artmış aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Akbari vd., 2019; Ioannou vd., 2023). Çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarında melittin–doripenem ve melittin–seftazidim kombinasyonlarının, hem melittinin hem de antibiyotiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) değerlerini 50–60 kata varan oranlarda azalttığı ve fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksinin (FIC) $\leq 0,5$ olması nedeniyle güçlü sinerji gösterdiği rapor edilmiştir (Akbari vd., 2019).

Çok ilaca dirençli (MDR) bakterilerin artan sıklığı, antimikrobiyal tedavi için önemli bir zorluk oluşturmaktadır. Melittin; metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), MRSA ve *Enterococcus* türleri dâhil olmak üzere farklı bakteri türlerine karşı geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite sergilemektedir. Bu suşlar için MIC değerleri MSSA ve MRSA’da 0,5–4 µg/mL, *Enterococcus* türlerinde ise 1–8 µg/mL aralığında bildirilmektedir. Dosler vd. (2012), melittinin daptomisin, vankomisin, linezolid, ampisilin ve eritromisin gibi antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında söz konusu bakterilere karşı belirgin sinerjik etki oluşturduğunu göstermiştir. Bu bulgular, melittinin özellikle dirençli suşlarda kombine tedavi yaklaşımlarında yardımcı bir ajan olarak değerlendirilebileceğini

düşündürmektedir. Melittinin biyofilm inhibisyonu ve biyofilm yıkıcı etkileri de kapsamlı biçimde araştırılmıştır. Melittinin *S. aureus* biyofilmelerini, *E. coli* biyofilmelerine kıyasla daha güçlü biçimde bozduğu (biyofilm üretimi sırasıyla %56'ya karşı %37) (Picoli vd., 2017), *P. aeruginosa* biyofilmini kademeli olarak penetre ettiği ve biyofilm içerisindeki bakterileri membranlarını tahrip ederek öldürdüğü (Khozani vd., 2019; Memariani vd., 2019), kanatlı hayvanlardan izole edilen 16 *Salmonella* suşunun 14'ünde biyofilm gelişimini %27,66 ile %68,22 arasında değişen oranlarda azalttığı (Arteaga vd., 2019) bildirilmiştir. Bu nedenle melittin ve arı zehri bileşenleri, implant, kateter ve diğer tıbbi yüzeylerde biyofilm oluşumunun önlenmesi açısından dikkat çeken biyolojik ajanlardır.

Arı zehri ve melittin; dermatolojik, sistemik ve gıda kaynaklı pek çok patojen üzerinde değerlendirilmiştir. Safılaştırılmış arı zehrinin *Propionibacterium acnes* (klindamisin dirençli suşlar dâhil), *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *Staphylococcus pyrogenes* üzerinde anlamlı antibakteriyel aktivite sergilediği bildirilmiştir (Kim vd., 2019; Kurek-Górecka vd., 2020). Melittin tedavisinin fare modellerinde MRSA kaynaklı deri lezyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Kim vd., 2019). Arı zehri uygulaması, *Acne vulgaris* patogenezinde inflamatuvar lezyonlara neden olan *S. aureus*'un çoğalmasını da anlamlı düzeyde sınırlamaktadır (Lee, 2016). Kore'de yapılan bir çalışmada arı zehrinin iki Gram-negatif bakteri suşunun gelişimini durdurduğu, ayrıca sığır mastitisinden izole edilen on yedi Gram-pozitif bakteri suşuna karşı da etkili olduğu gözlenmiştir (Hegazi vd., 2015). Diğer deneysel bulgular, arı zehrinin *Salmonella spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *E. coli*, *S. aureus* ve koagülaz-negatif *Staphylococcus* türlerine karşı bakterisidal etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Hegazi vd., 2014). Han vd. (2013), arı zehrinin *Vibrio ichthyenteri*, *Streptococcus iniae* ve *Edwardsiella tarda*'ya karşı da antibakteriyel etkinlik sergilediğini bildirmiş; ayrıca melittinin *Vibrio parahaemolyticus* üzerinde antibakteriyel aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Memariani vd., 2019). Lyme enfeksiyonu, *Borrelia burgdorferi*'nin neden olduğu, kenelerle bulaşan multisistemik bir hastalıktır (McGhee vd., 2018). Hem arı zehri hem de melittin, *B. burgdorferi* biyofilmelerinin morfolojisi ve boyutu üzerinde etkili olmakta; buna karşın konvansiyonel antibiyotik uygulaması kesildiğinde sıklıkla nüks görüldüğü bildirilmiştir (Socarras vd., 2017).

Arı zehri, melittin ve PLA2 gibi bileşenler, dental çürük oluşumunda rol oynayan çeşitli ağız mikroorganizmalarına karşı da değerlendirilmiştir. Arı zehrinin MIC değerlerinin *Streptococcus mutans*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. sobrinus*, *S. sanguinis*, *Enterococcus faecalis* ve *Lactobacillus casei* için 20–40 µg/mL aralığında olduğu belirlenmiştir (Leandro vd., 2015; El-Seedi vd., 2020). Melittin, penisiline dirençli *S. aureus* suşlarına karşı da antibakteriyel aktivite

sergilemektedir (Memariani vd., 2019). Antibiyotik özellikleri sayesinde arı zehri, düşük konsantrasyonlarda *Listeria monocytogenes* (gıda kaynaklı patojen) suşlarının gelişimini engelleyebilmektedir (Lamas vd., 2020). *Apis mellifera*'nın iki alt türüne (*A. m. carnica* ve *A. m. yemenitica*) ait arı zehrinin *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *Salmonella typhimurium* üzerinde benzer antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ve minimum inhibitör konsantrasyonunun 10 mg/mL olduğu bildirilmiştir (Alajmi vd., 2022).

Melittin geninin bir plazmid aracılığıyla ekspresyonunun, *Chlamydia trachomatis* ve *Mycoplasma hominis* gibi genitoüriner patojenleri hücre içi ortamda belirgin şekilde inhibe edebildiği saptanmıştır (Lazarev vd., 2002; Memariani vd., 2019). Lazarev vd. (2004), melittin genini içeren bir plazmidin kümes hayvanlarında *Mycoplasma gallisepticum* septisemisini baskıladığını bildirmiştir.

Melittinin *P. aeruginosa* biyofilmini kademeli olarak penetre ettiği, biyofilm içerisindeki bakterileri membranlarını tahrip ederek etkisiz hâle getirdiği gösterilmiştir (Khozani vd., 2019; Memariani vd., 2019). Arı zehrinin antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivitesi, kanatlı hayvanlardan izole edilen 16 *Salmonella* suşunda da gösterilmiştir. Arı zehrinin bu suşlar için MIC değerleri 256–1024 µg/mL aralığında değişmiş; sub-inhibitör arı zehri konsantrasyonları 16 suşun 14'ünde biyofilm gelişimini anlamlı düzeyde azaltmış ve buna eşlik eden belirgin hareketlilik artışı gözlenmiştir. *Salmonella isangi* IG1 ve *S. infantis* Lhica I17 suşlarının hareketliliği üzerinde ise etkili olmamıştır. Biyofilm azalması yüzdesi, *S. infantis* Lhica I17 için %27,66'dan, *Salmonella enterica* subsp. *salamae* SA3 için %68,22'ye kadar değişmiş ve suşlar arasında belirgin varyasyon olduğu bildirilmiştir (Arteaga vd., 2019). Bunun yanında arı zehri, broyler tavuklarda formalinle öldürülmüş *S. gallinarum*'a karşı antikor üretimini artırmış; bu durum, arı zehrinin yalnızca doğrudan antibakteriyel değil, aynı zamanda immün sistemi uyarıcı etkiler de gösterebileceğini düşündürmüştür (Jung vd., 2013; El-Seedi vd., 2020).

Bu kapsamlı veriler, arı zehrinin antibakteriyel, antibiyofilm ve antifungal özellikleri sayesinde çeşitli mikrobiyal patojenlere karşı dikkate değer bir terapötik potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır. Gelecekte gerçekleştirilecek ayrıntılı deneysel ve klinik çalışmaların, arı zehrinin farklı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde güvenli ve etkili biçimde kullanılmasını sağlayabileceği; uygun güvenlik önlemleri alındığı ve advers etkilerden kaçınıldığı sürece, arı zehrinin terapötik amaçlarla kontrollü kullanımının mümkün olabileceği düşünülmektedir.

4. Arı Zehrinin Antifungal Aktivitesi

Fungal enfeksiyonlar; kolonizasyon, yüzeysel deri enfeksiyonları ve alerjik reaksiyonlar dahil olmak üzere dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Mevcut antifungal ilaçlara yönelik direnç gelişimi ve ilaç toksisitesi, tedavi seçeneklerini sınırlandıran önemli sorunlar arasındadır. Bu nedenle, bitkiler, deniz organizmaları, mikroorganizmalar ve arı ürünleri gibi doğal kaynaklardan elde edilen yeni antifungal bileşiklere olan ilgi giderek artmaktadır (Lee 2006).

Son yıllarda arı zehrinin birçok fungal hastalığa karşı etkili bir ajan olduğu rapor edilmiştir (Lee 2006). Arı zehrinin özellikle dermatofitoz etkenleri olan *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum* üzerinde güçlü inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir (El-Seedi vd., 2020). Arı zehri, *T. mentagrophytes* popülasyonlarını 15–30 ppm dozda yalnızca 5 dakika içinde tamamen azaltmış, *T. rubrum* için de aynı sürede belirgin büyüme inhibisyonu sağlamıştır. Buna karşın aynı koşullarda kullanılan flukonazolün bu patojenler üzerinde hiçbir engelleyici etkisi gözlenmemiş, arı zehrinin ticari antifungal ilaç flukonazolden daha güçlü olduğu doğrulanmıştır (Yu et al., 2012). Benzer şekilde arı zehrinin *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes* üzerindeki antifungal etkisinin flukonazolden daha üstün olduğunu bildirmektedir (Park et al., 2018; El-Seedi et al., 2020).

Arı zehrinin *C. albicans* üzerindeki güçlü antifungal potansiyeli daha önce yapılan çalışmalarda ıspatlanmıştır. Bu doğal arı ürününün klinik izolatlardan elde edilen 10 *C. albicans* suşunda 62.5–125 µg/mL aralığında MIC değerleri gösterdiği bildirilmiştir (Lee 2016). Melittinin ise farklı fungal suşlara karşı 30–300 µg/mL arasında değişen MIC değerleri sergilediği belirtilmiştir (AL-Ani vd., 2015). Melittinin antifungal etkinliği oksijen serbest radikallerinin ($\bullet\text{OH}$) üretimiyle ilişkili olup, Ca^{2+} salınımına bağlı mitokondriyal membran bozulması sonucu *C. albicans* hücrelerinde apoptoz indüklediği gösterilmiştir (Lee ve Lee, 2014; Park ve Lee, 2010). Başka bir çalışmada melittinin *C. albicans* üzerinde membran yıkımı ve kaskad/mitokondriyal yollara bağlı apoptoz oluşturduğu raporlanmıştır (Rady vd., 2017; Pattabhiramaiah vd., 2020; Liu vd., 2016).

Arı zehri ve bileşenlerinin farklı *Candida* türleri üzerindeki etkisi arı türüne bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. *Apis cerana* zehrinin *C. albicans* üzerinde *Apis dorsata* ve *Apis florea* zehirlerine kıyasla daha güçlü inhibitör etki gösterdiği rapor edilmiştir (Surendra vd., 2011). Ayrıca “sweet bee venom” (enzim ve histaminleri uzaklaştırılmış arı zehri) formülasyonunun, arı zehrine kıyasla daha güçlü antifungal etki sergilediği belirtilmiştir (Lee 2016).

Arı zehri bileşenlerinden melittin ve apaminin, burun boşluğunda enfeksiyon ve enflamasyona neden olan *Alternaria alternata* ve *Aspergillus pillows* türlerine

karşı inhibitör etki gösterdiği bilinmektedir. Bu etki; IL-6, IL-8 ve ekstrasellüler matriks bileşenleri gibi kimyasal mediatörlerin üretimini baskılanması ve Smad 2/3 ile p38 MAPK fosforilasyonunun düzenlenmesi yoluyla gerçekleşmektedir (Shin vd., 2017; El-Seedi vd., 2020). Arı zehri ve arı zehri türevi ürünlerin *C. albicans* izolatları üzerinde farklı in vitro yöntemlerle (broth mikrodilüsyon, disk difüzyon ve killing-curve analizleri) antifungal aktivite gösterdiği de doğrulanmıştır (Park et al., 2018). Ek olarak arı zehrinin *Malassezia furfur* üzerinde de etkili olduğu bildirilmiştir (Kim et al., 2019; Kurek-Górecka et al., 2020).

Genel olarak, hem arı zehri hem de bileşenlerinin (özellikle melittin ve apamin) dermatofitler, maya mantarları ve solunum yolu patojenik küfleri dahil olmak üzere geniş bir mantar spektrumuna karşı etkili antifungal özellikler sergilediğini güçlü biçimde göstermektedir. Bununla birlikte literatür, arı zehrinin klinik kullanımı için güvenlik kaygılarının halen önemli bir sınırlayıcı faktör olduğunu ve etkinliğin doğrulanması için uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmektedir (Ullah vd., 2022).

5. Arı Zehrinin Antiviral Aktivitesi

Arı zehri ve temel bileşenleri, son yıllarda hem zarflı hem de zarfsız birçok virüse karşı güçlü antiviral aktiviteler göstermeleri nedeniyle dikkat çekmiştir. Melittin, apamin ve PLA2 gibi ana bileşenler, farklı mekanizmalar üzerinden virüs replikasyonunu, hücreye girişini ve viral protein ekspresyonunu baskılamakta olup, bu etkiler iki makalede de tutarlı biçimde vurgulanmaktadır.

Melittinin antiviral etkinliği çok yönlüdür ve herpes simpleks virüsü (HSV), Tobacco mosaic virus (TMV), murin retrovirüs ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) dahil olmak üzere geniş bir viral yelpazeye uzanmaktadır (Uddin vd., 2016; Ratcliffe vd., 2014; Kurek-Górecka vd., 2020; Lamas vd., 2020). Melittin yüklü nanopartiküller HIV'i etkili biçimde parçalayabilirken çevre dokulara zarar vermemektedir (Eze vd., 2016; Azam vd., 2018; Wehbe vd., 2019). Benzer şekilde melittin, HIV-1'in vajinal epitel hücre hattı VK2'de enfeksiyon oluşturmalarını engellemiş ve HeLa türevli TZM-bl raporlayıcı hücrelerde enfeksiyonu bloke etmiştir (Ratcliffe vd., 2014; Da Mata vd., 2017). Melittin analogu Hecate'in HSV-1'e ait glikoprotein B, C, D ve H gibi virusa özgü proteinlerin sentezini belirgin şekilde azalttığı belirtilmiştir (Da Mata vd., 2017). Literatürde melittinin HSV-1 viral proteinlerinin üretimini baskıladığı, HIV-1 viral gen ekspresyonunu düşürdüğü ve replike olmasını engellediği de rapor edilmektedir (Bellik, 2015). Benzer şekilde PLA2'nin de HIV'e karşı antiviral bir ajan olarak görev yaptığı gösterilmiştir (Bellik, 2015; Wehbe vd., 2019).

Yapılan çalışmalarda arı zehrinin farklı zarflı virüslere karşı güçlü virüsidal aktivite sergilediğini özellikle vurgulamaktadır. Arı zehri ve melittinin; herpes simpleks virüsü, influenza A virüsü, veziküler stomatit virüsü (VSV), Cocksackievirus, enterovirus-71 (EV-71) ve respiratuvar sinsityal influenza A gibi virüslere karşı ex vivo ortamda etkili olduğu gösterilmiştir (El-Seedi vd., 2020). Melittin ayrıca HSV-1, HSV-2 ve Junin virüsüne karşı viral çoğalma, adsorpsiyon ve penetrasyon süreçlerini engelleyerek antiviral aktivite göstermektedir (Matanic ve Castilla, 2004; El-Seedi vd., 2020). Arı zehri bileşenleri olan melittin ve apamin birlikte kullanıldığında sığır viral diyare virüsüne karşı sinerjistik antiviral etki ortaya çıktığı da gösterilmiştir (Picoli vd., 2018).

Arı zehri ve bileşenlerinin antiviral etkileri influenza virüsü üzerinde de ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Melittin, influenza A virüsü ile enfekte tavuk embriyolarında hayatta kalma oranını %40'tan %80'e yükseltmiştir (Memariani vd., 2020). Ayrıca melittin, laboratuvar ortamında RSV, EV-71, HSV, H3, birleşik influenza A virüsü (PR8) ve VSV gibi farklı virüs türleri üzerinde antiviral etki göstermiş ve EC50 değerlerinin 0.35–1.18 µg/mL aralığında olduğu bildirilmiştir (El-Seedi vd., 2020). İn vivo bir çalışmada ise melittin, ölümcül dozda H1N1 enfeksiyonuna maruz bırakılmış farelerde viral replikasyonu belirgin şekilde azaltmıştır; melittin uygulanan grupta Log10 TCID50 değeri 1.53 iken, PBS grubunda bu değer 4.22 olarak bulunmuştur (El-Seedi vd., 2020).

Arı zehri bileşenlerinden PLA2'nin viral enfeksiyonlar üzerindeki etkisine ilişkin veriler de dikkat çekicidir. Masuda vd. (2005), PLA2'nin hücre membranındaki fosfolipitleri parçalayarak antiviral etki gösterebildiğini doğrulamıştır. PLA2'nin adenovirüse karşı uygulandığı çalışmalarda, 293A hücrelerinde plak oluşumunun sayı ve boyut olarak azaldığı belirlenmiştir (Mitsuishi vd., 2006; Mansour vd., 2016). PLA2 ve türevi p3bv peptidinin HIV'e karşı güçlü aktivite sergilediği, p3bv'nin hücre–hücre füzyonunu engellemesine karşın PLA2'nin hem M-tropik hem de T-tropik HIV suşlarına karşı replikasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir (Fenard vd., 2001; Fenard vd., 1999). Bunun yanında sPLA2 enziminin Japon ensefalit virüsü (JEV), hepatit C virüsü (HCV) ve Dengue virüsünün (DENV) aktivitesini baskıladığı ve sırasıyla 49, 117 ve 183 ng/mL IC50 değerleri gösterdiği belirtilmiştir (Fenard vd., 1999).

Daha önce yapılan çalışmalar arı zehrinin papillomavirüs enfeksiyonlarına karşı da etkili olduğunu göstermektedir. Papillomavirüslerin (HPV) servikal kanserin en yaygın nedenleri arasında olduğu bilinmektedir; arı zehri HPV'nin E6/E7 onkogen proteinlerini baskılayarak servikal tümör hücrelerinin proliferasyonunu engellemektedir (Uddin vd., 2016; El-Seedi vd., 2020). Arı zehri ve melittin, porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)

enfeksiyonuna karşı bağışıklık sistemini güçlendirerek antiviral yanıt oluşturabilmektedir. Bu yanıt, IFN- γ ve IL-12 gibi Th1 sitokinlerinin belirgin şekilde yükselmesi; CD3⁺CD8⁺, CD4⁺CD8⁺ ve $\gamma\delta$ T hücrelerinin artması ile ilişkilidir. Bu mekanizmalar, PRRSV enfekte domuzlarda viral yükün azalmasına ve interstisyel pnömoni şiddetinin düşmesine yol açmıştır (Lee vd., 2015b).

Son olarak, arı zehrinin şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2)'ye karşı potansiyel bir doğal antiviral ajan olabileceğini tartışmaktadır. Arı zehrinin güçlü immünomodülatör ve antiviral özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, gelecekte SARS-CoV-2'ye karşı değerlendirilmesi gereken doğal bir aday olduğu ifade edilmektedir (Al Naggar vd., 2020; Kasozi vd., 2020; Lima vd., 2021).

Bu kapsamlı veriler, arı zehrinin antiviral aktivitesinin çok yönlü olduğunu; viral adsorpsiyon, penetrasyon, replikasyon ve viral protein sentezinin baskılanması gibi birden fazla mekanizmayı hedeflediğini göstermektedir. Ayrıca arı zehrinin bağışıklık sistemini aktive eden rolü, antiviral savunma yanıtının güçlenmesine katkı sunmakta ve gelecekte pek çok viral enfeksiyonda terapötik bir ajan olarak değerlendirilmesine güçlü bir temel oluşturmaktadır.

6. Sonuç ve Gelecek Perspektifi

Arı zehri ve temel bileşenleri özellikle melittin, apamin, PLA2 ve diğer biyolojik olarak aktif peptitler son yıllarda farmasötik, biyoteknolojik ve tıbbi araştırmaların odağında yer alarak dikkat çekici terapötik potansiyelleriyle öne çıkmaktadır. Hem geniş antibakteriyel ve antifungal etkileri hem de güçlü sitolitik ve immünomodülatör özellikleri sayesinde arı zehri, enfeksiyöz hastalıklardan kanser biyolojisine kadar uzanan geniş bir yelpazede değerlendirilmektedir. Melittinin güçlü membran bozucu ve apoptoz indükleyici özellikleri, onu özellikle antikanser ve antimikrobiyal tedavilerde umut vadeden bir aday hâline getirmektedir (Son vd., 2007; Gajski ve Garaj-Vrhovac, 2013; Ullah vd., 2023; Chen ve Lariviere, 2010; Wehbe vd., 2019; Rady vd., 2017). Ancak aynı biyolojik güç, terapötik kullanımda ciddi toksisite riskleri yaratmakta; hepatotoksisite, hemoliz ve hedef dışı sitotoksisite melittinin klinik uygulanabilirliğini kısıtlayan temel engeller arasında yer almaktadır. Bu nedenle son dönem araştırmalar, melittinin güvenli ve hedefe yönelik kullanımını sağlayacak teknolojik yeniliklere yoğunlaşmıştır. Nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıma sistemleri liposomlar, pegile immünolipozomlar, nanopartiküller, hibrit peptit yapıları ve perflorokarbon nanoemülsiyonları melittinin stabilitesini artırmakta, hedef dışı dokulara maruziyeti azaltmakta ve kontrollü salım özellikleri sayesinde sistemik toksisiteyi belirgin biçimde düşürmektedir (Akbarzadeh-Khiavi vd., 2022; Zhang vd., 2009).

Arı zehri bileşenlerinin antimikrobiyal etkileri benzer şekilde terapötik açıdan dikkat çekicidir. Melittin ve PLA2'nin sinerjik membran bozucu etkileri, MDR bakterilere karşı yeni alternatifler sunmakta; melittin–doripenem veya melittin–seftazidim kombinasyonlarının MIC değerlerini 50–60 kata kadar düşürdüğü rapor edilmiştir (Akbari vd., 2019). Arı zehri bileşenlerinin antibiyofilm aktivitesi, dirençli bakteriyel toplulukların eliminasyonu açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu bileşiklerin normal konak hücreleri üzerindeki olası toksik etkilerinin belirlenmesi gerekliliği, bu alanda daha fazla prelinik ve klinik çalışma yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Kanser biyolojisi açısından değerlendirildiğinde, hem ham arı zehrinin hem de melittinin tümör proliferasyonunu baskıladığı, anjiyogenezi inhibe ettiği, metastaz gelişimini azalttığı ve apoptozu belirgin biçimde artırdığı birçok hayvan modelinde gösterilmiştir (Leuschner ve Hansel, 2004; Papo ve Shai, 2005; Lee vd., 2017; El Bakary vd., 2020; El-Beltagy vd., 2021; Rocha vd., 2022). Ancak bugüne kadar arı zehrinin kanser tedavisindeki klinik etkinliğini doğrulayan insan çalışması bulunmamakta; bu durum gelecekteki araştırmalar için önemli bir boşluk oluşturmaktadır. Buna karşın mevcut bulgular, nanoteknoloji, konjugasyon stratejileri ve kombinasyon tedavileri ile melittin tabanlı ajanların daha güvenli ve etkili hâle getirilebileceğini göstermektedir.

Tüm bu umut verici bulgulara rağmen arı zehri ve bileşenlerinin yalnız başına klinik bir “ilaç” olarak kullanılmasına yönelik yol hâlen uzundur. Klinik uygulamaya geçiş için; hedef hücre özgüllüğünün artırılması, dozaj optimizasyonu, sistemik toksisite sınırlarının netleştirilmesi, uygulama yollarının belirlenmesi ve uzun dönem güvenlik verilerinin ortaya konulması gerekmektedir. Arı zehrinin farklı hücre tiplerinde gösterdiği etkilerin moleküler temellerinin ayrıntılı biçimde anlaşılması, gelecekteki terapötik tasarımların en kritik basamağını oluşturmaktadır.

Özetle arı zehri ve melittin, antibakteriyel, antiviral, antifungal, immünomodülatör ve antikanser özellikleriyle modern tıpta yeni nesil biyoterapötik ajanlar için güçlü ve çok yönlü adaylardır. Ancak bu biyolojik gücün klinik tedavilere güvenli bir şekilde aktarılabilmesi için kapsamlı prelinik araştırmaların sürdürülmesi, hedefe yönelik moleküler taşıyıcıların geliştirilmesi ve kontrollü klinik çalışmalara geçilmesi şarttır. Gelişen biyoteknolojik yöntemlerle birlikte, arı zehrinden türetilmiş moleküllerin gelecekte kişiselleştirilmiş tedavilerde önemli bir yer edinmesi beklenmektedir. Arı zehrinin tıbbi kullanımı, doğru formülasyonlar ve güvenli uygulama stratejileri geliştirildiğinde, farmakolojide yeni bir dönemin kapılarını aralayacak potansiyele sahiptir.

Kaynaklar

- Abd-El-Samie, E. M., Seyam, H., El-Deeb, A., El-Mohandes, S., Badr, M. S., Surano, A., & Abou Kubaa, R. (2024). The antiviral activities of Egyptian ethanolic propolis extract and honey bee venom against honey bees infected with multiple viruses in vitro. *Journal of Apicultural Research*, 64, 848–861.
- Abd El-Wahed, A. A., Khalifa, S. A. M., Sheikh, B. Y., Farag, M. A., Saeed, A., Larik, F. A., Koca-Caliskan, U., AlAjmi, M. F., Hassan, M., Wahabi, H. A., et al. (2018). Bee venom composition: From chemistry to biological activity. *Studies in Natural Products Chemistry*, 60, 459–484.
- Akbari, R., Hakemi-Vala, M., Pashaie, F., Bevalian, P., Hashemi, A., & Pooshang Bagheri, K. (2019). Highly synergistic effects of melittin with conventional antibiotics against multidrug-resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbial Drug Resistance*, 25(2), 193–202.
- Akbarzadeh-Khiavi, M., Torabi, M., Olfati, A. H., Rahbarnia, L., & Safary, A. (2022). Bio-nano scale modifications of melittin for improving therapeutic efficacy. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 22, 895–909.
- Alajmi, R. A., Barakat, I. A., Alfozan, L., et al. (2022). Microbiological investigation study for *Apis mellifera yemenitica* and *Apis mellifera carnica* bee venoms on selected bacterial strains. *Brazilian Journal of Microbiology*, 1–6.
- Al-Kafaween, M. A., Hilmi, A. B. M., Jaffar, N., Al-Jamal, H. A., Zahri, M. K., & Jibril, F. I. (2020). Antibacterial and antibiofilm activities of Malaysian *Trigona* honey against *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145 and *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 13(1).
- Al Naggat, Y., Giesy, J. P., Abdel-Daim, M. M., et al. (2020). Fighting against the second wave of COVID-19: Can honeybee products help protect against the pandemic? *Saudi Journal of Biological Sciences*.
- Alvarez-Suarez, J. M. (Ed.). (2017). *Bee products—Chemical and biological properties*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing.
- An, H.-J., Lee, W.-R., Kim, K.-H., et al. (2014). Inhibitory effects of bee venom on *Propionibacterium acnes*-induced inflammatory skin disease in an animal model. *International Journal of Molecular Medicine*, 34, 1341–1348.
- Arteaga, V., Lamas, A., Regal, P., et al. (2019). Antimicrobial activity of apitoxin from *Apis mellifera* in *Salmonella enterica* strains isolated from poultry and its effects on motility, biofilm formation and gene expression. *Microbial Pathogenesis*, 137, 103771.
- Azam, M. N. K., Ahmed, M. N., Biswas, S., et al. (2018). A review on bioactivities of honey bee venom. *Annual Research & Review in Biology*, 1–13.

- Baracchi, D., Francese, S., & Turillazzi, S. (2011). Beyond the antipredatory defence: Honey bee venom function as a component of social immunity. *Toxicon*, 58, 550–557.
- Bardbari, A. M., Arabestani, M. R., Karami, M., et al. (2018). Highly synergistic activity of melittin with imipenem and colistin in biofilm inhibition against multidrug resistant strong biofilm producer strains of *Acinetobacter baumannii*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 37, 443–454.
- Bechinger, B. (1997). Structure and functions of channel-forming peptides: Magainins, cecropins, melittin and alamethicin. *Journal of Membrane Biology*, 156, 197–211.
- Bechinger, B., & Lohner, K. (2006). Detergent-like actions of linear amphipathic cationic antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1758, 1529–1539.
- Bellik, Y. (2015). Bee venom: Its potential use in alternative medicine. *Anti-Infective Agents*, 13, 3–16.
- Blank, S., Seismann, H., Bockisch, B., Braren, I., Cifuentes, L., McIntyre, M., Rühl, D., Ring, J., Bredehorst, R., Ollert, M. W., et al. (2010). Identification, recombinant expression, and characterization of the 100 kDa high molecular weight Hymenoptera venom allergens Api m 5 and Ves v 3. *Journal of Immunology*, 184, 5403–5413.
- Blank, S., Seismann, H., Michel, Y., McIntyre, M., Cifuentes, L., Braren, I., Grunwald, T., Darsow, U., Ring, J., Bredehorst, R., et al. (2011). Api m 10, a genuine *Apis mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 66, 1322–1329.
- Blank, S., Bantleon, F. I., McIntyre, M., Ollert, M., & Spillner, E. (2012). The major royal jelly proteins 8 and 9 (Api m 11) are glycosylated components of *Apis mellifera* venom with allergenic potential beyond carbohydrate-based reactivity. *Clinical and Experimental Allergy*, 42, 976–985.
- Boto, A., De La Lastra, J. P., González, C. C., & De La Lastra, J. M. P. (2018). The road from host-defense peptides to a new generation of antimicrobial drugs. *Molecules*, 23, 311.
- Boutrín, M.-C., Foster, H., & Pentreath, V. (2008). The effects of bee (*Apis mellifera*) venom phospholipase A2 on *Trypanosoma brucei brucei* and enterobacteria. *Experimental Parasitology*, 119, 246–251.
- Buku, A. (1999). Mast cell degranulating (MCD) peptide: A prototypic peptide in allergy and inflammation. *Peptides*, 20, 415–420.

- Carpena, M., Nuñez-Estevez, B., Soria-Lopez, A., & Simal-Gandara, J. (2020). Bee venom: An updating review of its bioactive molecules and its health applications. *Nutrients*, *12*, 3360.
- Chen, J., & Lariviere, W. R. (2010). The nociceptive and anti-nociceptive effects of bee venom injection and therapy: A double-edged sword. *Progress in Neurobiology*, *92*, 151–183.
- Choi, J. H., Jang, A. Y., Lin, S., Lim, S., Kim, D., Park, K., Han, S. M., Yeo, J. H., & Seo, H. S. (2015). Melittin, a honeybee venom-derived antimicrobial peptide, may target methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecular Medicine Reports*, *12*, 6483–6490.
- Da Mata, É. C. G., Mourão, C. B. F., Rangel, M., et al. (2017). Antiviral activity of animal venom peptides and related compounds. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, *23*, 3.
- Damianoglou, A., Rodger, A., Pridmore, C., Dafforn, T. R., Mosely, J. A., Sanderson, J. M., & Hicks, M. R. (2010). The synergistic action of melittin and phospholipase A2 with lipid membranes: Development of linear dichroism for membrane-insertion kinetics. *Protein and Peptide Letters*, *17*, 1351–1362.
- Dempsey, C. E. (1990). The actions of melittin on membranes. *Biochimica et Biophysica Acta – Reviews on Biomembranes*, *1031*, 143–161.
- Doery, H. M., & Pearson, J. E. (1964). Phospholipase B in snake venoms and bee venom. *Biochemical Journal*, *92*, 599–602.
- Dong, J., Ying, B., Huang, S., Ma, S., Long, P., Tu, X., Yang, W., Wu, Z., Chen, W., & Miao, X. (2015). High-performance liquid chromatography combined with intrinsic fluorescence detection to analyse melittin in individual honeybee (*Apis mellifera*) venom sac. *Journal of Chromatography B*, *1002*, 139–143.
- Dosler, S., & Gerceker, A. A. (2012). In vitro activities of antimicrobial cationic peptides, melittin and nisin, alone or in combination with antibiotics against Gram-positive bacteria. *Journal of Chemotherapy*, *24*, 137–143.
- Dotimas, E. M., & Hider, R. C. (1987). Honeybee venom. *Bee World*, *68*, 51–70.
- Drici, M. D., Diochot, S., Terrenoire, C., Romey, G., & Lazdunski, M. (2000). The bee venom peptide tertiapin underlines the role of I(KACh) in acetylcholine-induced atrioventricular blocks. *British Journal of Pharmacology*, *131*, 569–577.
- El Bakary, N. M., Alsharkawy, A. Z., Shouaib, Z. A., & Barakat, E. M. S. (2020). Role of bee venom and melittin on restraining angiogenesis and metastasis in γ -irradiated solid Ehrlich carcinoma-bearing mice. *Integrative Cancer Therapies*, *19*, 153473542094447.

- El-Beltagy, A. E.-F. B., Elsyyyad, H. I., Abdelaziz, K. K., Madany, A. S., & Elghazaly, M. M. (2021). Therapeutic role of *Annona muricata* fruit and bee venom against MNU-induced breast cancer in pregnant rats and its complications on the ovaries. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 13, 431–445.
- El-Seedi, H., El-Wahed, A. A., Yosri, N., Musharraf, S. G., Chen, L., Moustafa, M., Zou, X., Al-Mousawi, S., Guo, Z., Khatib, A., et al. (2020). Antimicrobial properties of *Apis mellifera*'s bee venom. *Toxins*, 12, 451.
- Eliaš, D., Tóth Hervay, N., & Gbelská, Y. (2024). Ergosterol biosynthesis and regulation impact the antifungal resistance and virulence of *Candida* spp. *Stresses*, 4, 641–662.
- Erdoğan, P. M., Bilgili-Tetikoğlu, F., Çelik-Uzuner, S., Yıldız, O., Kolaylı, S., & Mossialos, D. (2025). Therapeutic bioactivity exerted by the *Apis mellifera* bee venom and its major protein melittin: A scoping review. *Molecules*, 30(19), 4003.
- Eze, O., Nwodo, O., & Ogugua, V. N. (2016). Therapeutic effect of honey bee venom. *Proteins (Enzymes)*, 1.
- Fenard, D., Lambeau, G., Valentin, E., Lefebvre, J.-C., Lazdunski, M., & Doglio, A. (1999). Secreted phospholipases A2, a new class of HIV inhibitors that block virus entry into host cells. *Journal of Clinical Investigation*, 104, 611–618.
- Fenard, D., Lambeau, G., Maurin, T., Lefebvre, J.-C., & Doglio, A. (2001). A peptide derived from bee venom-secreted phospholipase A2 inhibits replication of T-cell tropic HIV-1 strains via interaction with the CXCR4 chemokine receptor. *Molecular Pharmacology*, 60, 341–347.
- Fletcher, J. E., & Jiang, M. S. (1993). Possible mechanisms of action of cobra snake venom cardiotoxins and bee venom melittin. *Toxicon*, 31, 669–695.
- Gajski, G., & Garaj-Vrhovac, V. (2013). Melittin: A lytic peptide with anticancer properties. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36, 697–705.
- Gajski, G., Domijan, A.-M., Žegura, B., Štern, A., Gerić, M., Novak Jovanović, I., Vrhovac, I., Madunić, J., Breljak, D., Filipič, M., et al. (2016). Melittin induced cytogenetic damage, oxidative stress and changes in gene expression in human peripheral blood lymphocytes. *Toxicon*, 110, 56–67.
- Gajski, G., Leonova, E., & Sjakste, N. (2024). Bee venom: composition and anticancer properties. *Toxins*, 16(3), 117.
- Gauldie, J., Hanson, J. M., Shipolini, R. A., & Vernon, C. A. (1978). The structures of some peptides from bee venom. *European Journal of Biochemistry*, 83, 405–410.
- Georgieva, D., Greunke, K., Genov, N., & Betzel, C. (2009). 3-D model of the bee venom acid phosphatase: Insights into allergenicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 378, 711–715.

- Georgieva, D., Greunke, K., & Betzel, C. (2010). Three-dimensional model of the honeybee venom allergen Api m 7: Structural and functional insights. *Molecular BioSystems*, 6, 1056–1060.
- Grinn-Gofroń, A., Kołodziejczak, M., Hryniewicz, R., Lewandowski, F., Bębnowska, D., Adamski, C., & Niedźwiedzka-Rystwej, P. (2025). Antimicrobial potential of bee-derived products: Insights into honey, propolis and bee venom. *Pathogens*, 14(8), 780.
- Gopal, R., Lee, J. H., Kim, Y. G., et al. (2013). Anti-microbial, anti-biofilm activities and cell selectivity of the NRC-16 peptide derived from witch flounder (*Glyptocephalus cynoglossus*). *Marine Drugs*, 11, 1836–1852.
- Gu, H., Han, S. M., & Park, K.-K. (2020). Therapeutic effects of apamin as a bee venom component for non-neoplastic disease. *Toxins*, 12, 195.
- Gu, H., An, H.-J., Gwon, M.-G., et al. (2022). Bee venom and its major component melittin attenuated *Cutibacterium acnes*- and IGF-1-induced acne vulgaris via inactivation of Akt/mTOR/SREBP signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 3152.
- Habermann, E. (1972). Bee and wasp venoms. *Science*, 177, 314–322.
- Habermann, E. (1984). Apamin. *Pharmacology & Therapeutics*, 25, 255–270.
- Han, S., Yeo, J., Baek, H., Lin, S. M., Meyer, S., & Molan, P. (2009). Postantibiotic effect of purified melittin from honeybee (*Apis mellifera*) venom against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 11, 796–804.
- Han, S. M., Lee, K. G., Park, K. K., et al. (2013). Antimicrobial activity of honey bee venom against select infectious fish pathogens. *North American Journal of Aquaculture*, 75, 445–448.
- Han, S. M., Kim, J. M., Hong, I. P., Woo, S. O., Kim, S. G., Jang, H. R., & Pak, S. C. (2016). Antibacterial activity and antibiotic-enhancing effects of honey bee venom against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, 21, 79.
- Hancock, R. E. (2001). Cationic peptides: Effectors in innate immunity and novel antimicrobials. *The Lancet Infectious Diseases*, 1, 156–164.
- Hegazi, A., Abdou, A. M., El-Moez, S., et al. (2014). Evaluation of the antibacterial activity of bee venom from different sources. *World Applied Sciences Journal*, 30, 266–270.
- Hegazi, A. G., El-Feel, M., Abdel-Rahman, E., et al. (2015). Antibacterial activity of bee venom collected from *Apis mellifera* carniolan pure and hybrid races by two collection methods. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 4, 141–149.

- Hider, R. C. (1988). Honeybee venom: A rich source of pharmacologically active peptides. *Endeavour*, 12, 60–65.
- Hider, R. C., & Ragnarsson, U. (1980). A proposal for the structure of apamin. *FEBS Letters*, 111, 189–193.
- Housecroft, C. E. (2019). The sting's the thing: Chemical education. *Chimia*, 73, 1037.
- Huh, J., Kang, J. W., Nam, D., Baek, Y., & Choi, D. (2012). Melittin suppresses VEGFA-induced tumor growth by blocking VEGFR-2 and the COX-2-mediated MAPK signaling pathway. *Journal of Natural Products*, 75, 1922–1929.
- Ioannou, P., Baliou, S., & Kofteridis, D. P. (2023). Antimicrobial peptides in infectious diseases and beyond—A narrative review. *Life*, 13(8), 1651.
- Isidorov, V., Zalewski, A., Zambrowski, G., & Swiecicka, I. (2023). Chemical composition and antimicrobial properties of honey bee venom. *Molecules*, 28, 4135.
- Jamasbi, E., Mularski, A., & Separovic, F. (2016). Model membrane and cell studies of antimicrobial activity of melittin analogues. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16, 40–45.
- Jamasbi, E., Batinovic, S., Sharples, R. A., Sani, M. A., Robins-Browne, R. M., Wade, J. D., Separovic, F., & Hossain, M. A. (2014). Melittin peptides exhibit different activity on different cells and model membranes. *Amino Acids*, 46, 2759–2766.
- Janik, J. E., Wania-Galicia, L., & Kalauokalani, D. (2007). Bee stings—A remedy for postherpetic neuralgia? A case report. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 32, 533–535.
- Jung, B.-G., Lee, J.-A., Park, S.-B., et al. (2013). Immunoprophylactic effects of administering honey bee (*Apis mellifera*) venom spray against *Salmonella gallinarum* in broiler chicks. *Journal of Veterinary Science*, Article 13–0045.
- Kasoz, K. I., Niedbala, G., Alqarni, M., et al. (2020). Bee venom—A potential complementary medicine candidate for SARS-CoV-2 infections. *Frontiers in Public Health*, 8, 755.
- Kettner, A., Hughes, G. J., Frutiger, S., Astori, M., Roggero, M., Spertini, F., & Corradin, G. (2001). Api m 6: A new bee venom allergen. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107, 914–920.
- Khalil, A., Elesawy, B. H., Ali, T. M., & Ahmed, O. M. (2021). Bee venom: From venom to drug. *Molecules*, 26, 4941.
- Khozani, R. S., Shahbazzadeh, D., Harzandi, N., et al. (2019). Kinetics study of antimicrobial peptide, melittin, in simultaneous biofilm degradation and

- eradication of potent biofilm producing MDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 25, 329–338.
- Kim, K. S., Choi, U. S., Lee, S. D., Kim, K. H., Chung, K. H., Chang, Y. C., et al. (2005). Effect of bee venom on aromatase expression and activity in leukaemic FLG 29.1 and primary osteoblastic cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 99(2), 245–252.
- Kim, H., Park, S.-Y., & Lee, G. (2019). Potential therapeutic applications of bee venom on skin disease and its mechanisms: A literature review. *Toxins*, 11, 374.
- Koburova, K., Michailova, S., & Shkenderov, S. (1985). Further investigation on the antiinflammatory properties of adolapin-bee venom polypeptide. *Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica*, 11, 50–55.
- Kocyigit, A., Guler, E. M., & Kaleli, S. (2019). Anti-inflammatory and antioxidative properties of honey bee venom on Freund's complete adjuvant-induced arthritis model in rats. *Toxicon*, 161, 4–11.
- Komi, D. E. A., Shafaghat, F., & Zwiener, R. D. (2018). Immunology of bee venom. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 54, 386–396.
- Kurek-Górecka, A., Górecki, M., Rzepecka-Stojko, A., et al. (2020). Bee products in dermatology and skin care. *Molecules*, 25, 556.
- Lad, P. J., & Thomas Shier, W. (1979). Activation of microsomal guanylate cyclase by a cytotoxic polypeptide: Melittin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 89, 315–321.
- Ladokhin, A. S., & White, S. H. (1999). Folding of amphipathic α -helices on membranes: Energetics of helix formation by melittin. *Journal of Molecular Biology*, 285, 1363–1369.
- Lamas, A., Arteaga, V., Regal, P., et al. (2020). Antimicrobial activity of five apitoxins from *Apis mellifera* on two common foodborne pathogens. *Antibiotics*, 9, 367.
- Lazarev, V., Parfenova, T., Gularyan, S., et al. (2002). Induced expression of melittin, an antimicrobial peptide, inhibits infection by *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis* in a HeLa cell line. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 19, 133–137.
- Lazarev, V. N., Stipkovits, L., Biro, J., et al. (2004). Induced expression of the antimicrobial peptide melittin inhibits experimental infection by *Mycoplasma gallisepticum* in chickens. *Microbes and Infection*, 6, 536–541.
- Le, M. N.-T., Kayama, S., Yoshikawa, M., Hara, T., Kashiya, S., Hisatsune, J., ... Tsuga, K. (2020). Oral colonisation by antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria among long-term care facility residents: Prevalence, risk

- factors, and molecular epidemiology. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9, 45.
- Leandro, L. F., Mendes, C. A., Casemiro, L. A., Vinholis, A. H., Cunha, W. R., De Almeida, R., & Martins, C. H. (2015). Antimicrobial activity of apitoxin, melittin and phospholipase A2 of honey bee (*Apis mellifera*) venom against oral pathogens. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 87, 147–155.
- Lee, J., & Lee, D. G. (2014). Melittin triggers apoptosis in *Candida albicans* through the reactive oxygen species-mediated mitochondria/caspase-dependent pathway. *FEMS Microbiology Letters*, 355, 36–42.
- Lee, W.-R., Pak, S. C., & Park, K.-K. (2015a). The protective effect of bee venom on fibrosis causing inflammatory diseases. *Toxins*, 7, 4758–4772.
- Lee, J.-A., Kim, Y.-M., Hyun, P.-M., Jeon, J.-W., Park, J.-K., Suh, G.-H., Jung, B.-G., & Lee, B.-J. (2015b). Honeybee (*Apis mellifera*) venom reinforces viral clearance during the early stage of infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus through the up-regulation of Th1-specific immune responses. *Toxins*, 7, 1837–1853.
- Lee, S. B. (2016). Antifungal activity of bee venom and sweet bee venom against clinically isolated *Candida albicans*. *Journal of Pharmacopuncture*, 19, 45.
- Lee, G., & Bae, H. (2016a). Anti-inflammatory applications of melittin, a major component of bee venom: Detailed mechanism of action and adverse effects. *Molecules*, 21, 616.
- Lee, G., & Bae, H. (2016b). Bee venom phospholipase A2: Yesterday's enemy becomes today's friend. *Toxins*, 8, 48.
- Lee, K. S., Kim, B. Y., Yoon, H. J., Choi, Y. S., & Jin, B. R. (2016). Secapin, a bee venom peptide, exhibits anti-fibrinolytic, anti-elastolytic, and anti-microbial activities. *Developmental and Comparative Immunology*, 63, 27–35.
- Lee, C., Bae, S.-J. S., Joo, H., & Bae, H. (2017). Melittin suppresses tumor progression by regulating tumor-associated macrophages in a Lewis lung carcinoma mouse model. *Oncotarget*, 8, 54951–54965.
- Leuschner, C., & Hansel, W. (2004). Membrane disrupting lytic peptides for cancer treatments. *Current Pharmaceutical Design*, 10, 2299–2310.
- Lima, W. G., Brito, J. C., & da Cruz Nizer, W. S. (2021). Bee products as a source of promising therapeutic and chemoprophylaxis strategies against COVID-19 (SARS-CoV-2). *Phytotherapy Research*, 35, 743–750.
- Liu, N. K., & Xu, X. M. (2010). Phospholipase A2 and its molecular mechanism after spinal cord injury. *Molecular Neurobiology*, 41(2–3), 197–205.
- Liu, X., Chen, D., Xie, L., et al. (2002). Effect of honey bee venom on proliferation of K1735M2 mouse melanoma cells in vitro and growth of murine B16

- melanomas in vivo. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54, 1083–1089.
- Liu, C.-C., D.-J., Hao, Q. Z., et al. (2016). Application of bee venom and its main constituent melittin for cancer treatment. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 78, 1113–1130.
- Maher, S., & McClean, S. (2008). Melittin exhibits necrotic cytotoxicity in gastrointestinal cells which is attenuated by cholesterol. *Biochemical Pharmacology*, 75, 1104–1111.
- Maitip, J., Mookhploy, W., Khorndork, S., & Chantawannakul, P. (2021). Comparative study of antimicrobial properties of bee venom extracts and melittins of honey bees. *Antibiotics*, 10, 1503.
- Małek, A., Strzemiński, M., & Kurzepa, J. (2023). Can bee venom be used as anticancer agent in modern medicine? *Cancers*, 15, 3714.
- Mansour, A. M., Elfiky, A. A., Fahmy, A., et al. (2016). Therapeutic effect of bee venom formulation in the treatment of FMD viral infection: Preclinical and clinical evaluation. *International Journal of Science and Research*, 6, 711–729.
- Marques Pereira, A. F., Albano, M., Bérnago Alves, F. C., Murbach Teles Andrade, B. F., Furlanetto, A., Mores Rall, V. L., Delazari Dos Santos, L., de Oliveira Orsi, R., & Fernandes Júnior, A. (2020). Influence of apitoxin and melittin from *Apis mellifera* bee on *Staphylococcus aureus* strains. *Microbial Pathogenesis*, 141, 104011.
- Masuda, S., Murakami, M., Takanezawa, Y., et al. (2005). Neuronal expression and neuritogenic action of group X secreted phospholipase A2. *Journal of Biological Chemistry*, 280, 23203–23214.
- Matanic, V. C. A., & Castilla, V. (2004). Antiviral activity of antimicrobial cationic peptides against Junin virus and herpes simplex virus. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 23, 382–389.
- McGhee, S., Visovsky, C., Zambroski, C., & Finnegan, A. (2018). Lyme disease: Recognition and management for emergency nurses. *Emergency Nurse*, 28.
- McGivern, J. (2007). Ziconotide: A review of its pharmacology and use in the treatment of pain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3, 69–85.
- Memariani, H., Memariani, M., Shahidi-Dadras, M., et al. (2019). Melittin: From honeybees to superbugs. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103, 3265–3276.
- Memariani, H., Memariani, M., Moravvej, H., et al. (2020). Melittin: A venom-derived peptide with promising antiviral properties. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39, 5–17.

- Meng, Y., Yang, X. X., Sheng, Y. X., Zhang, J. L., & Yu, D. Q. (2012). A novel peptide from *Apis mellifera* and solid-phase synthesis of its analogue. *Chinese Chemical Letters*, 23, 1161–1164.
- Miroshnikov, A., Boiko, V., Snezhkova, L., Severin, S., & Shvets, V. (1983). Interaction of tertiapin, a neurotoxin from bee venom, with calmodulin. *Bioorganicheskaya Khimiya*, 9, 26–32.
- Mirzaei, R., Esmaili Gouvarchin Ghaleh, H., & Ranjbar, R. (2023). Antibiofilm effect of melittin alone and in combination with conventional antibiotics toward strong biofilm of MDR-MRSA and *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1030401.
- Mitsuishi, M., Masuda, S., Kudo, I., et al. (2006). Group V and X secretory phospholipase A2 prevents adenoviral infection in mammalian cells. *Biochemical Journal*, 393, 97–106.
- Moerman, L., Bosteels, S., Noppe, W., et al. (2002). Antibacterial and antifungal properties of α -helical, cationic peptides in the venom of scorpions from southern Africa. *European Journal of Biochemistry*, 269, 4799–4810.
- Mourelle, D., Brigatte, P., Bringanti, L. D. B., De Souza, B. M., Arcuri, H. A., Gomes, P. C., Baptista-Saidemberg, N. B., Ruggiero Neto, J., & Palma, M. S. (2014). Hyperalgesic and edematogenic effects of Secapin-2, a peptide isolated from Africanized honeybee (*Apis mellifera*) venom. *Peptides*, 59, 42–52.
- Murillo, L. A., Lan, C.-Y., Agabian, N. M., Larios, S., & Lomonte, B. (2007). Fungicidal activity of a phospholipase-A2-derived synthetic peptide variant against *Candida albicans*. *Revista Española de Quimioterapia*, 20, 330–333.
- Nader, R. A., Mackieh, R., Wehbe, R., El Obeid, D., Sabatier, J. M., & Fajloun, Z. (2021). Beehive products as antibacterial agents: A review. *Antibiotics*, 10, 717.
- Nainu, F., Masyita, A., Bahar, M. A., Raihan, M., Prova, S. R., Mitra, S., Emran, T. B., & Simal-Gandara, J. (2021). Pharmaceutical prospects of bee products: Special focus on anticancer, antibacterial, antiviral, and antiparasitic properties. *Antibiotics*, 10, 822.
- Navarre, W. W., & Schneewind, O. (1999). Surface proteins of gram-positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 63, 174–229.
- Obeidat, M., Al-Khraisat, I. F., Jaradat, D. M. M., Ghanim, B. Y., Abdallah, Q. M., Arqoub, D. A., Sabbah, D., Al-Sanabra, O. M., Arafat, T., & Qinna, N. A. (2023). Mellitin peptide quantification in seasonally collected crude bee venom and its anticancer effects on myelogenous K562 human leukaemia cell line. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23, 132.

- Opie, L. H., & Kowolik, H. (1995). The discovery of captopril: From large animals to small molecules. *Cardiovascular Research*, 30, 18–25.
- Ortiz, E., Gurrola, G. B., Schwartz, E., & Possani, L. D. (2015). Scorpion venom components as potential candidates for drug development. *Toxicon*, 93, 35–125.
- Pak, S. C. (2016). An introduction to the Toxins special issue on “Bee and wasp venoms: Biological characteristics and therapeutic application”. *Toxins*, 8, 315.
- Palma, M. S. (2006). Insect venom peptides. In A. Kastin (Ed.), *Handbook of biologically active peptides* (pp. 409–416). New York, NY: Academic Press.
- Papo, N., & Shai, Y. (2005). Host defense peptides as new weapons in cancer treatment. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62, 784–790.
- Park, J., Kwon, O., An, H.-J., & Park, K. K. (2018). Antifungal effects of bee venom components on *Trichophyton rubrum*: A novel approach of bee venom study for possible emerging antifungal agent. *Annals of Dermatology*, 30, 202.
- Park, C., & Lee, D. G. (2010). Melittin induces apoptotic features in *Candida albicans*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 394, 170–172.
- Park, J. W., Jeon, J. H., Yoon, J., Jung, T. Y., Kwon, K. R., Cho, C. K., et al. (2012). Effects of sweet bee venom pharmacopuncture treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A case series. *Integrative Cancer Therapies*, 11(2), 166–171.
- Park, D., Jung, J. W., Lee, M. O., Lee, S. Y., Kim, B., Jin, H. J., Kim, J., Ahn, Y. J., Lee, K. W., Song, Y. S., et al. (2014). Functional characterization of naturally occurring melittin peptide isoforms in two honey bee species, *Apis mellifera* and *Apis cerana*. *Peptides*, 53, 185–193.
- Pasupuleti, M., Schmidtchen, A., & Malmsten, M. (2011). Antimicrobial peptides: Key components of the innate immune system. *Critical Reviews in Biotechnology*, 32, 143–171.
- Pattabhiramaiah, M., Ramesh, K., Kv, V., et al. (2020). Computational analysis of phospholipase A2 in the honey bee venom. *Journal of Apicultural Research*, 1–16.
- Peiren, N., de Graaf, D. C., Vanrobaeys, F., Danneels, E. L., Devreese, B., Van Beeumen, J., & Jacobs, F. J. (2008). Proteomic analysis of the honey bee worker venom gland focusing on the mechanisms of protection against tissue damage. *Toxicon*, 52, 72–83.
- Peters, B. M., Shirliff, M. E., & Jabra-Rizk, M. A. (2010). Antimicrobial peptides: Primeval molecules or future drugs? *PLOS Pathogens*, 6, e1001067.

- Pickett, J. A., Williams, I. H., & Martin, A. P. (1982). (Z)-11-Eicosen-1-ol, an important new pheromonal component from the sting of the honey bee, *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae). *Journal of Chemical Ecology*, 8, 163–175.
- Picoli, T., Peter, C. M., Vargas, G. D., et al. (2018). Antiviral and virucidal potential of melittin and apamin against bovine herpesvirus type 1 and bovine viral diarrhea virus. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38, 595–604.
- Picoli, T., Peter, C. M., Zani, J. L., Waller, S. B., Lopes, M. G., Boesche, K. N., D'Ávila Vargas, G., de Oliveira Hübner, S., & Fischer, G. (2017). Melittin and its potential in the destruction and inhibition of biofilm formation by *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from bovine milk. *Microbial Pathogenesis*, 112, 57–62.
- Pucca, M. B., Cerni, F. A., Oliveira, I. S., Jenkins, T. P., Argemí, L., Sørensen, C. V., Ahmadi, S., Barbosa, J. E., & Laustsen, A. H. (2019). Bee updated: Current knowledge on bee venom and bee envenoming therapy. *Frontiers in Immunology*, 10, 1–15.
- Pushpanathan, M., Gunasekaran, P., & Rajendhran, J. (2013). Antimicrobial peptides: Versatile biological properties. *International Journal of Peptides*, 2013, 1–15.
- Rabea, E. Y., Mahmoud, E. D., Mohamed, N. K., Ansary, E. R., Alrouby, M. R., Shehata, R. R., ... Abd El-Aziz, T. M. (2025). Potential of venom-derived compounds for the development of new antimicrobial agents. *Toxins*, 17(5), 238.
- Rady, I., Siddiqui, I. A., Rady, M., et al. (2017). Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer Letters*, 402, 16–31.
- Raghuraman, H., & Chattopadhyay, A. (2007). Melittin: A membrane-active peptide with diverse functions. *Bioscience Reports*, 27, 189–223.
- Ratcliffe, N., Azambuja, P., & Mello, C. B. (2014). Recent advances in developing insect natural products as potential modern-day medicines. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, Article ID.
- Rehman, K., Fiayyaz, F., Khurshid, M., & Sabir, S. (2020). *Antibiotics and antimicrobial resistance: Temporal and global trends in the environment* (Chapter 2). Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Inc.
- Rocha, M. M., Dariva, I., Zornoff, G. C., De Laurentis, G. S., Mendes, G. C., Santana, M. G., de Miguel, G. C., Ferreira Junior, R. S., Sciani, J. M., & Priolli, D. G. (2022). A new therapeutic approach for bone metastasis in colorectal cancer: Intratumoral melittin. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 28, e20210067.

- Rybak-Chmielewska, H., & Szczęsna, T. (2004). HPLC study of chemical composition of honeybee (*Apis mellifera* L.) venom. *Journal of Apicultural Science*, 48, 103–109.
- Shi, W., Li, C., Li, M., et al. (2016). Antimicrobial peptide melittin against *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*, the bacterial leaf blight pathogen in rice. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100, 5059–5067.
- Shier, W. T. (1979). Activation of high levels of endogenous phospholipase A2 in cultured cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76, 195–199.
- Shin, S., Ye, M., Choi, S., & Park, K. (2017). The effects of melittin and apamin on airborne fungi-induced chemical mediator and extracellular matrix production from nasal polyp fibroblasts. *Toxicon*, 9, 384.
- Shkenderov, S., & Koburova, K. (1982). Adolapin—A newly isolated analgesic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. *Toxicon*, 20, 317–321.
- Six, D. A., & Dennis, E. A. (2000). The expanding superfamily of phospholipase A2 enzymes: Classification and characterization. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1488, 1–19.
- Sobral, F., Sampaio, A., Falcão, S., João, M., Queiroz, R. P., & Ricardo, C. (2016). Chemical characterization, antioxidant, anti-inflammatory and cytotoxic properties of bee venom collected in Northeast Portugal. *Food and Chemical Toxicology*, 94, 172–177.
- Socarras, K. M., Theophilus, P. A., Torres, J. P., et al. (2017). Antimicrobial activity of bee venom and melittin against *Borrelia burgdorferi*. *Antibiotics*, 6, 31.
- Son, D. J., Lee, J. W., Lee, Y. H., Song, H. S., Lee, C. K., & Hong, J. T. (2007). Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacology & Therapeutics*, 115, 246–270.
- Sonmez, E., Kekecoglu, M., Bozdeveci, A., & Karaoglu, S. A. (2022). Chemical profiling and antimicrobial effect of Anatolian honey bee venom. *Toxicon*, 213, 1–6.
- Stuhlmeier, K. M. (2007). *Apis mellifera* venom and melittin block neither NF-kappaB–p50–DNA interactions nor the activation of NF-kappaB; instead they activate the transcription of proinflammatory genes and the release of reactive oxygen intermediates. *Journal of Immunology*, 179, 655–664.
- Supriya, Y., Jamparapu, P. R., Komera, S., Saravanan, S., Balakrishnan, P., & Sivamalar, S. (2025). Biomedical applications of bee venom: A natural approach to cancer, infections, and inflammatory diseases. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 19(3), 1614–1626.

- Surendra, N., Jayaram, G., & Reddy, M. (2011). Antimicrobial activity of crude venom extracts in honeybees (*Apis cerana*, *Apis dorsata*, *Apis florea*) tested against selected pathogens. *African Journal of Microbiology Research*, 5, 2765–2772.
- Terwilliger, T. C., & Eisenberg, D. (1982a). The structure of melittin. I. Structure determination and partial refinement. *Journal of Biological Chemistry*, 257, 6010–6015.
- Terwilliger, T. C., & Eisenberg, D. (1982b). The structure of melittin. II. Interpretation of the structure. *Journal of Biological Chemistry*, 257, 6016–6022.
- Terwilliger, T. C., Weissman, L., & Eisenberg, D. (1982). The structure of melittin in the form I crystals and its implication for melittin's lytic and surface activities. *Biophysical Journal*, 37, 353–361.
- Uddin, M. B., Lee, B.-H., Nikapitiya, C., Kim, J.-H., Kim, T.-H., Lee, H.-C., Kim, C. G., Lee, J.-S., & Kim, C.-J. (2016). Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses in vitro and in vivo. *Journal of Microbiology*, 54, 853–866.
- Ullah, A., Aldakheel, F. M., Anjum, S. I., Raza, G., Khan, S. A., & Gajger, I. T. (2023). Pharmacological properties and therapeutic potential of honey bee venom. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(1), 96–109.
- Valentin, E., & Lambeau, G. (2000). What can venom phospholipases A2 tell us about the functional diversity of mammalian secreted phospholipases A2? *Biochimie*, 82, 815–831.
- Varanda, E. A., & Tavares, D. C. (1998). Radioprotection: Mechanisms and radioprotective agents including honeybee venom. *Journal of Venomous Animals and Toxins*, 4, 5–21.
- Wang, G., Li, X., & Wang, Z. (2016). APD3: The antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *Nucleic Acids Research*, 44, D1087–D1093.
- Wehbe, R., Frangieh, J., Rima, M., et al. (2019). Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules*, 24, 2997.
- White, J. (2010). Venomous animals: Clinical toxinology. *Challenges of Life*, 100, 233–291.
- World Health Organization. (2017). *Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis*. WHO Press.
- World Health Organization. (2020). *Tackling antimicrobial resistance*. Eurohealth, 26. WHO Press.

- Yacoub, T., Rima, M., Karam, M., Sabatier, J. M., & Fajloun, Z. (2020). Antimicrobials from venomous animals: An overview. *Molecules*, 25(10), 2402.
- Yaacoub, C., Wehbe, R., Roufayel, R., Fajloun, Z., & Coutard, B. (2023). Bee venom and its two main components—melittin and phospholipase A2—as promising antiviral drug candidates. *Pathogens*, 12, 1354.
- Yu, A. R., Kim, J. J., Park, G. S., Oh, S. M., Han, C. S., & Lee, M. Y. (2012). The antifungal activity of bee venom against dermatophytes. *Journal of Applied Biological Chemistry*, 55, 7–11.
- Zarghami, V., Ghorbani, M., Bagheri, K. P., & Shokrgozar, M. A. (2021). Melittin antimicrobial peptide thin layer on bone implant chitosan–antibiotic coatings and their bactericidal properties. *Materials Chemistry and Physics*, 263, 124432.
- Zhang, Z., Cao, W., Jin, H., Lovell, J. F., Yang, M., Ding, L., Chen, J., Corbin, I., Luo, Q., & Zheng, G. (2009). Biomimetic nanocarrier for direct cytosolic drug delivery. *Angewandte Chemie International Edition*, 48, 9171–9175.
- Ziai, M. R., Russek, S., Wang, H.-C., Beer, B., & Blume, A. J. (1990). Mast cell degranulating peptide: A multi-functional neurotoxin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 42, 457–461.
- Zolfagharian, H., Mohajeri, M., & Babaie, M. (2016). Bee venom (*Apis mellifera*) an effective potential alternative to gentamicin for specific bacteria strains: Bee venom an effective potential for bacteria. *Journal of Pharmacopuncture*, 19(3), 225.

BÖLÜM 52

Üfürümü Olan Çocuğa Yaklaşım

Melih Timuçin Doğan¹

¹ Doç. Dr., Selçuk Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı,
Orcid No: 0000-0003-3565-8606

1. GİRİŞ

Kalp üfürümü, kan akımındaki türbülansın yarattığı akustik bir fenomendir ve pediatrik yaş grubunda yaygın bir bulgudur. Çocukların yaklaşık %50–70’inde yaşamın herhangi bir döneminde en az bir kez üfürüm duyulduğu bildirilmektedir (1,2). Masum üfürümlerin yüksek prevalansına rağmen, patolojik üfürümlerin erken tanı konulması hayati önem taşır; çünkü bu üfürümler konjenital kalp hastalıklarının erken dönemlerdeki tek bulgusu olabilir (3).

Üfürüm değerlendirmesi, klinisyenin öykü, fizik muayene ve gerekirse tanısal araçları kullanarak masum üfürümleri patolojik olanlardan ayırabilme becerisine dayanır. Okul çağı ve adölesanlarda masum üfürümlerin artmış sıklığı, ince göğüs duvarı, fizyolojik akım hızlarının yüksek olması ve otonom sinir sistemi tonusunun değişkenliği ile ilişkilidir (4).

Patolojik üfürümler ise ventriküler septal defekt (VSD), atriyal septal defekt (ASD), patent duktus arteriozus (PDA), valvüler darlık ya da yetmezlikler gibi çok çeşitli yapısal kardiyak anomalilerin bir bulgusu olabilir (5,6). Bu nedenle doğru klinik ayırım çocuk sağlığı açısından kritik öneme sahiptir.

2. ÜFÜRÜM FİZYOLOJİSİ

Kalp sesleri ve üfürümler, kalpteki basınç gradyanları, kan akım hızı ve türbülans düzeyleri ile ilişkilidir. Üfürüm oluşumunda temel mekanizmalar şunlardır:

2.1. Türbülans Artışı

Daralmış bir kapaktan geçen veya yüksek akım hızına ulaşan kan, laminar akımdan türbülansa geçerek üfürüm oluşturur.

2.2. Basınç Gradyanı

Basınç farkı ne kadar yüksekse, ses intensitesi o kadar artar.

2.3. Anatomik Darlık veya Kapanma Defekti

Septal defektler veya valvüler darlıklar akım türbülansını artırarak karakteristik üfürümlere neden olur.

2.4. Artmış Kardiyak Debi

Ateş, anemi, hipertiroidizm gibi durumlarda masum üfürümlerin belirginliği artabilir (4).

3. ÜFÜRÜMLERİN SINIFLANDIRILMASI

3.1. Masum (Fizyolojik) Üfürümler

Masum üfürümler hemodinamik açıdan önemsizdir ve çoğu çocukta yaşla birlikte kaybolur. Çocuğun aktivitesi ve otonom tonusu ile değişkenlik gösterebilir (1).

3.1.1. Özellikleri

- Sistoliktir (erken veya orta sistolik).
- Şiddeti hafiftir (genellikle 1/6–2/6).
- Pozisyonla değişir.
- Thrill eşlik etmez.
- Ek ses yoktur.
- Çocuğun büyümesi ve klinik durumu normaldir.

3.1.2. Masum Üfürüm Tipleri

- Still üfürümü
- Supraklavikular akım üfürümü
- Pulmoner akım üfürümü
- Venöz hum

Still üfürümü 3–7 yaş arası çocuklarda sık görülür ve müzikal, vibratuar bir karaktere sahiptir (4,7).

3.2. Patolojik Üfürümler

Yapısal kalp hastalıklarının göstergesi olan patolojik üfürümler, karakteristik özellikler taşır.

3.2.1. Uyarıcı Özellikler

- Holosistolik/diyastolik üfürüm
- Derecesi $\geq 3/6$
- Thrill
- Patolojik S2
- Klik, açılma sesi, gallop
- Siyanoz, büyüme geriliği, taşipne, hepatomegali gibi ek bulgular
-

3.2.2. Sık Patolojik Üfürüm Nedenleri

- VSD
- ASD
- PDA
- Aort stenozu
- Pulmoner stenoz
- Mitral yetmezlik
- Aort koarktasyonu
- Kompleks konjenital kalp hastalıkları (5,6,8)

4. ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE

4.1. Öykü

Öyküde sorgulanması gereken başlıklar:

4.1.1. Perinatal öykü

- Prematürite
- Sepsis
- Respiratuvar sorunlar
- Mekanik ventilasyon
- Doğumsal enfeksiyonlar

4.1.2. Aile öyküsü

- Konjenital kalp hastalığı
- Ani kardiyak ölüm
- Genetik sendromlar

4.1.3. Semptom sorgulaması

- Beslenme güçlüğü
- Taşipne, takipne
- Terleme
- Büyüme geriliği
- Siyanoz
- Efor intoleransı

- Göğüs ağrısı
- Senkop

Bu semptomlardan biri patolojik üfürüm olasılığını artırır (3,5).

4.2. Fizik Muayene

4.2.1. Genel değerlendirme

- Büyüme eğrileri
- Solunum sayısı
- Siyanoz
- Genişlemiş prekordiyal aktivite

4.2.2. Kardiyak muayene

Auskültasyon sistemli yapılmalıdır:

- S1 ve S2 değerlendirilir.
- Üfürümün zamanı belirlenir (sistolik/diyastolik).
- Karakteri tanımlanır.
- Yayılımı incelenir.
- Ek sesler not edilir.

4.2.3. Patognomonik Bulgular

- ASD: Sabit çiftleşmiş S2 (5)
- Aort stenozu: Boyna yayılan sistolik ejeksiyon üfürümü
- VSD: Sol sternal kenarda pansistolik üfürüm
- PDA: Sürekli machinery üfürüm (6)

5. TANIYA YÖNELİK YÖNTEMLER

5.1. Elektrokardiyogram

Odacık hipertrofisi, ileti bozuklukları, aritmiler değerlendirilebilir (3).

5.2. Telekardiyografi

- Kardiyomegali
- Pulmoner vasküler işaretler
- Aort arkı anormallikleri

5.3. Ekokardiyografi

Patolojik üfürüm şüphesi olan çocuklarda altın standarttır (6,9). Doppler inceleme akım hızını objektif olarak ölçebilir.

6. SIK GÖRÜLEN PATOLOJİLER

6.1. Ventriküler Septal Defekt

En sık görülen konjenital kalp hastalığıdır ve pansistolik üfürüm ile karakterizedir (8).

6.2. Atriyal Septal Defekt

Sabit çiftleşmiş S2 ve pulmoner odakta ejeksiyon üfürümü tipiktir (5).

6.3. Patent Duktus Arteriozus

Sol infraklavikular bölgede sürekli machinery üfürüm duyulur (6).

6.4. Aort Darlığı

Boyna yayılan sistolik ejeksiyon üfürümü tipiktir.

6.5. Pulmoner Darlık

Sol üst sternal kenarda crescendo—decrescendo üfürüm duyulur.

6.6. Mitral Yetmezlik

Apeksde holosistolik blowing üfürüm vardır.

7. AYIRICI TANI

7.1. Kardiyak nedenler

- Şant lezyonları
- Valvüler darlıklar
- Valvüler yetmezlikler
- Kardiyomiyopatiler

7.2. Kardiyak olmayan nedenler

- Anemi
- Ateş
- Hipertiroidizm
- Yüksek kardiyak debili durumlar (4,7)

8. TEDAVİ YÖNETİMİ

8.1. Masum Üfürümler

- Tedavi gerekmez
- Spor kısıtlaması yoktur
- Aile bilgilendirilir
- Yıllık muayene yeterlidir (1,4)

8.2. Patolojik Üfürümler

Tedavi etiyolojiye bağlıdır:

- Kateter kapatma (ASD, VSD, PDA)
- Balon valvüloplasti
- Cerrahi tamir
- İleri dönem valvüler cerrahi
- Medikal tedavi (diüretik, ACE inhibitörü vb.) (5,6,9)

9. AİLE EĞİTİMİ

Aileye masum üfürümlerin benign olduğu açıklanmalı; patolojik üfürümlerde ise tedavi süreci detaylandırılmalıdır.

10. SONUÇ

Üfürümler çocukluk çağında yaygın olarak duyulmakla birlikte, yalnızca bir kısmı patolojik nitelik taşır. Bu nedenle her üfürüm dikkatle değerlendirilmelidir. Öykü, muayene ve ekokardiyografi ile çoğu olguda doğru tanı konulabilir. Erken tanı, patolojik durumların tedavi başarısını ve yaşam kalitesini belirgin şekilde artırır.

KAYNAKLAR

1. Newburger, J. W., et al. (2020). *Nelson textbook of pediatrics* (21st ed.). Elsevier.
2. Danford, D. A., et al. (2022). The clinical significance of heart murmurs in children. *Pediatrics*, 149(4), e2021055232.
3. Pantell, R. H., et al. (2020). Evaluation of congenital heart disease in infants. *Pediatrics Review*, 41(9), 464–472.
4. Frank, J. E., & Jacobe, K. M. (2011). Evaluation of heart murmurs in children. *American Family Physician*, 84, 793–800.
5. McCrindle, B. W., et al. (2022). Diagnosis and management of congenital heart disease in the newborn. *The Lancet*, 399, 1200–1216.
6. Mahle, W. T., et al. (2021). Echocardiography in the evaluation of pediatric murmurs. *JASE*, 34(3), 213–226.
7. Freedman, S. B., et al. (2019). Innocent murmurs in children. *Journal of Pediatrics*, 210, 96–102.
8. Hoffman, J. I., & Kaplan, S. (2002). The incidence of congenital heart disease. *JACC*, 39, 1890–1900.
9. Bonow, R. O., & Mann, D. L. (2022). *Braunwald's heart disease* (12th ed.). Elsevier.
10. Alexander, M. E., & Walsh, E. P. (2024). *Approach to the child with a murmur*. UpToDate.

BÖLÜM 53

Çocukluk Çağında İnfektif Endokardit: Tanı ve Tedavi

Melih Timuçin Doğan¹

¹ Doç. Dr., Selçuk Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı,
Orcid No: 0000-0003-3565-8606

1. GİRİŞ

İnfektif endokardit, pediatrik yaş grubunda nadir ancak ciddi bir tablodur. Tanı ve tedavide gecikme kalp yetmezliği, embolik komplikasyonlar ve ölüme yol açabilir (1). Son yıllarda medikal bakımda ilerlemeye rağmen çocuklarda insidans 0.5–3.3/100.000 arasında seyretmektedir (2). Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda bu oran belirgin şekilde yüksektir.

İE, endokard yüzeyine mikroorganizmaların tutunarak vejetasyon oluşturması ile karakterizedir. Kardiyak ve sistemik emboliler, immünolojik reaksiyonlar ve hemodinamik bozukluklar hastalığın temel komplikasyonlarından (3).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Çocuklarda İE insidansı 1–3/100.000 olup, hastalığın yarısından fazlası KKH zemininde gelişir (4,5).

2.1. Risk Grupları

- Siyanotik konjenital kalp hastalığı
- Protetik kapak
- Cerrahi/kateter müdahalesi yapılmış defektler
- Uzun süreli santral venöz kateter
- İmmünsüpresif hastalıklar
- Hemodiyaliz hastaları (6)

3. ETYOLOJİ

Çocukluk çağında İE etkenleri yaş, komorbidite ve sağlık hizmetiyle ilişkili faktörlere göre değişir.

3.1. En sık etkenler

- **Viridans grubu streptokoklar** (özellikle okul çağı çocuklarda)
- **Staphylococcus aureus** (hem toplum kökenli hem sağlık hizmeti ilişkili, hızlı yıkıcı seyirli)
- **Koagülaz negatif stafilokoklar** (protetik kapak İE'si)
- **Enterokoklar**
- **HACEK grubu** (nadir)
- **Fungal ajanlar** (özellikle immünsüprese çocuklarda) (7,8)

4. PATOGENEZ

İE gelişimi üç temel aşama üzerinden açıklanır:

4.1. Endotelyal Hasar

Turbülans, şant, darlık veya kapak yetmezliği endotel hasarı oluşturur.

4.2. Trombosit-Fibrin Birikimi

Hasarlı yüzeyde nonbakteriyel trombotik endokardit odakları oluşur.

4.3. Mikrobiyal Adhezyon ve Vejetasyon

Bakterilerin adhezinleri aracılığıyla bu yüzeye tutunması ile vejetasyonlar oluşur (9).

5. KLİNİK BULGULAR

Çocuklarda İE'nin klinik tablosu sinsi olabilir; klasik erişkin belirtileri her zaman bulunmaz.

5.1. Sistemik Bulgular

- Ateş (en sık bulgu)
- Letarji
- İştahsızlık
- Kilo kaybı

5.2. Kardiyak Bulgular

- Yeni ortaya çıkan üfürüm
- Mevcut üfürümde değişiklik
- Konjestif kalp yetmezliği

5.3. Embolik Bulgular

- Hemorajik döküntü
- Serebral emboliler
- Arteriyel emboliler
- Splenik enfarkt

5.4. Kutanöz Bulgular

- Osler nodülleri
- Janeway lezyonları

- Splinter hemorajiler (10)

6. TANI

Tanı genellikle klinik bulgular, kan kültürü ve ekokardiyografik görüntülere dayanır.

6.1. Kan Kültürleri

En önemli tanısal adımdır.

- En az **3 ayrı zamanda alınmış** kültür önerilir.
- Kan kültürü negatif İE olgularında HACEK, Coxiella ve Bartonella düşünülmelidir (11).

6.2. Modifiye Duke Kriterleri (Pediatrik Uyarlanmış)

Majör kriterler

- Pozitif kan kültürü
- Endokardiyal tutulumun ekokardiyografide gösterilmesi

Minör kriterler

- Predispozan kardiyak durum
- Ateş
- Embolik olaylar
- İmmünolojik bulgular
- Mikrobiyolojik kanıt

Kesin İE için:

2 majör veya 1 majör + 3 minör veya 5 minör kriter gerekir (12).

6.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi tanıda **altın standart görüntüleme yöntemidir**.

6.3.1. Transtorasik EKO (TTE)

Çocuklarda çoğunlukla yeterlidir.

6.3.2. Transözofageal EKO (TEE)

Aşağı durumlarda önerilir:

- Prostetik kapak
- Sağ kalp odaklı İE

- TTE'nin yetersiz olduğu küçük vejetasyonlar
- Embolik olay şüphesi (13)

6.4. Laboratuvar

- CRP/ESR artışı
- Lökositoz
- Hematüri
- RF pozitifliği
- BNP/NT-proBNP (kalp yetmezliği göstergesi)

7. TEDAVİ

Tedavi iki ana gruba ayrılır:

1) Antimikrobiyal tedavi

2) Cerrahi tedavi

7.1. Antimikrobiyal Tedavi

Tedavi süresi genellikle **4–6 hafta intravenöz** şeklindedir.

7.1.1. Viridans streptokok İE

- **Penisilin G** veya **seftriakson**
- Ağır olgularda **gentamisin eklenebilir** (kısa süreli) (14)

7.1.2. Staphylococcus aureus İE

- MSSA: Nafsilin / Oksasilin
- MRSA: Vankomisin ± Rifampisin

7.1.3. Protez kapak İE

- Vankomisin + Rifampisin ± Gentamisin

7.1.4. HACEK İE

- **Seftriakson** ilk tercih

7.1.5. Fungal İE

- Amfoterisin B
- Ekinokandinler
- Genellikle cerrahi gerektirir (15)

7.2. Cerrahi Tedavi

Aşağı durumlarda cerrahi zorunludur:

- İnatçı enfeksiyon
- Akut kalp yetmezliği
- Büyük vejetasyon (>10 mm)
- Sistemik emboli
- Kapak perforasyonu
- Protez kapak disfonksiyonu (13)

8. KOMPLİKASYONLAR

- Kalp yetmezliği
- Serebral emboli
- Septik pulmoner emboliler
- Aritmiler
- Renal infarkt
- Mortalite (10)

9. PROFİLAKSİ

Yüksek riskli çocuklarda profilaksi endikedir.

9.1. Profilaksi gereken durumlar

- Protez kapak
- Kapak tamiri materyali
- Daha önce İE geçirmiş hastalar
- Siyanotik KKH
- Rezidüel defektli cerrahi onarım (12)

9.2. Profilaksi gerektiren işlemler

- Diş prosedürleri (gingival manipülasyon içeren)

9.3. Önerilen rejim

- **Amoksisilin 50 mg/kg** (oral, işlemiden 30–60 dk önce)

Alternatif:

- Klindamisin
- Azitromisin

10. SONUÇ

İnfektif endokardit pediatrik yaş grubunda nadir görülen ancak ciddi komplikasyonlara neden olan bir hastalıktır. Tanıda kan kültürü ve ekokardiyografi temel role sahiptir. Erken antibiyotik tedavisi, uygun cerrahi müdahaleler ve risk gruplarında profilaksinin sağlanması mortaliteyi azaltır.

KAYNAKLAR

1. Baltimore, R. S. (2015). Infective endocarditis in children. *Pediatrics*, 135(5), 958–965.
2. Ferrieri, P. (2012). Endocarditis in childhood. *J Pediatr*, 160(3), 415–421.
3. Gewitz, M. H. et al. (2015). Infective endocarditis update. *Circulation*, 132, 1487–1515.
4. Tissières, P. et al. (2019). Pediatric IE epidemiology. *Clin Infect Dis*, 68, 113–119.
5. Rushani, D. et al. (2013). Endocarditis in congenital heart disease. *Circulation*, 127, 224–231.
6. Cahill, T. et al. (2017). Infective endocarditis: Epidemiology. *Lancet*, 387, 882–893.
7. Baddour, L. et al. (2015). Infective endocarditis guideline. *JACC*, 66(11), 1435–1485.
8. Saiman, L. (2019). Staphylococcal infections in children. *Clin Microbiol Rev*, 32, 1–23.
9. Hoen, B. & Duval, X. (2013). Pathogenesis of IE. *Lancet*, 375, 882–893.
10. Earing, M. G. et al. (2013). Neurological complications of IE. *Heart*, 99, 1253–1258.
11. Fournier, P. et al. (2017). Blood culture-negative endocarditis. *Clin Microbiol Rev*, 30, 325–399.
12. Li, J. et al. (2015). Duke criteria in the modern era. *Clin Infect Dis*, 54, 1231–1241.
13. Habib, G. et al. (2015). ESC endocarditis guidelines. *Eur Heart J*, 36, 3075–3123.
14. Wilson, W. et al. (2007). AHA endocarditis guideline. *Circulation*, 116, 1736–1754.
15. Pappas, P. G. (2016). Fungal endocarditis. *Clin Infect Dis*, 62, 309–314.

BÖLÜM 54

Acil Tıpta Geriatrik Ağrı: Fizyopatolojiden Tedavi Algoritmalarına Kapsamlı Bir Yaklaşım

**İsa Gökhan Yalçın¹ & Ahmet Yunus Hatip² &
Nesrin Gökben Beceren³**

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı
Orcid: 0000-0001-9445-5265

² Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı
Orcid: 0000-0002-7595-2175

³ Prof. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı
Orcid: 0000-0001-7902-1477

1. Giriş

Geriatrik popülasyonda ağrı, hem akut hem de kronik biçimleriyle acil servise başvuruların en sık nedenlerinden biridir ve genç erişkinlere göre daha karmaşık bir klinik tablo oluşturur (1,2). Yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler, artan komorbidite yükü, polifarmasi, bilişsel bozukluklar ve frailty gibi faktörler; ağrının hem değerlendirilmesini hem de tedavisini güçleştirirken tanınal belirsizliği de artırmaktadır (3,4). Bu nedenle geriatrik hastada ağrı, yalnızca subjektif bir yakınma olarak değil, altta yatan ciddi patolojilerin potansiyel göstergesi ve klinik ciddiyetin önemli bir belirleyicisi olarak ele alınmalıdır.

Epidemiyolojik çalışmalar, 65 yaş üzeri bireylerde kronik ağrı prevalansının oldukça yüksek olduğunu göstermiştir (4,5). Ağrıya eşlik eden fonksiyonel kısıtlılık, düşme riski, frailty ve depresyon gibi durumlar, geriatrik hastalarda bağımsızlık kaybını hızlandırmakta ve sağlık hizmeti kullanımını artırmaktadır (6,7). Özellikle acil servise başvuran yaşlı hastalarda ağrı çoğu zaman başvuru nedeninin bir parçası olarak tanımlansa da, bazı durumlarda hastanın veya yakınlarının odaklandığı diğer semptomların gölgesinde kalabilmektedir.

Geriatrik hastalarda ağrının klinik önemini artıran temel nokta, sunumun sıklıkla atipik olmasıdır (1,7,8). Bu durum acil serviste tanının gecikmesine, gereksiz tetkiklere veya yetersiz tedaviye yol açabilir. Özellikle çoklu komorbiditesi ve sınırlı fizyolojik rezervi olan hastalarda bu gecikmeler mortaliteyi anlamlı biçimde artırmaktadır (2,7).

Ağrının doğru değerlendirilmesini güçleştiren bir başka önemli faktör, bilişsel bozukluk ve duygudurum bozukluklarının geriatrik popülasyonda yüksek oranda görülmesidir. Demans, delirium ve depresyon varlığında ağrı beyanı sıklıkla eksik, gecikmiş veya tamamen davranışsal düzeyde kalmaktadır (6,9). Bu nedenle acil serviste geriatrik hastalarda yalnızca sözel beyana dayalı bir değerlendirme yeterli değildir; yüz ifadesi, vokalizasyon, hareketten kaçınma, ajitasyon, iştahsızlık ve uyku bozukluğu gibi davranışsal bulgular da sistematik biçimde gözlenmelidir (3,4,6).

Farmakolojik açıdan bakıldığında yaşlanma; dağılım hacmi, protein bağlanması, metabolizma ve eliminasyon gibi farmakokinetik süreçleri değiştirmekte, reseptör duyarlılığındaki farklılıklar ise farmakodinamik yanıtı etkilemektedir (3,9). Geriatrik hastalarda opioidler deliryum, solunum depresyonu, konstipasyon ve düşme riskini artırırken; NSAİİ'ler gastrointestinal kanama, renal fonksiyon bozulması ve kardiyovasküler olay riskini yükseltmektedir (3,4,9). Bu nedenle “düşük dozla başla, yavaş artır (start low-go slow)” ilkesi, multimodal analjezi stratejileri ve mümkün olduğunda bölgesel anestezi tekniklerinin kullanımı, acil tıp pratiğinde güvenli geriatrik ağrı yönetiminin temelini oluşturmaktadır (3,10,11).

Son yıllarda frailty kavramının geriatrik acil hasta yönetimindeki rolü daha iyi anlaşılmış; frailty'nin yalnızca mortalite ve fonksiyonel kayıp ile değil, aynı zamanda ağrının algılanma biçimi ve analjezik yanıtla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,12). Kırılgan hastalarda minimal düzeydeki ağrı dahi belirgin fizyolojik stres yanıtı oluşturabilir; analjeziklere bağlı yan etkiler daha sık ve daha şiddetli görülebilir (8,12). Bu nedenle geriatrik ağrı yönetimi planlanırken hastanın kronolojik yaşı kadar frailty düzeyi, bilişsel durumu, fonksiyonel kapasitesi ve eşlik eden komorbiditeleri de dikkate alınmalıdır.

Bu bölümde, geriatrik hastada ağrının epidemiyolojisini, fizyopatolojisini, değerlendirme yöntemlerini, farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi seçeneklerini, bölgesel anestezi uygulamalarını, frailty ve delirium ile ilişkisini ve acil serviste kullanılabilecek pratik algoritmaları kapsamlı biçimde ele alınması amaçlanmaktadır. Sunulan yaklaşım, acil tıp kliniğinde çalışan hekimlere geriatrik ağrı yönetiminde kanıta dayalı, sistematik ve güvenli bir çerçeve sağlamayı hedeflemektedir.

2. Geriatrik Ağrının Epidemiyolojisi ve Klinik Önemi

Ağrı, geriatrik popülasyonda en sık görülen sağlık sorunlarından biridir ve acil servise başvuruların önemli bir bölümünü oluşturur. Toplum temelli çalışmalarda 65 yaş üzeri bireylerde kronik ağrı prevalansı %25-50 arasında bildirilmektedir; uzun süreli bakım kurumlarında ise bu oran %80'e kadar yükselmektedir (4,5,13). Bu yüksek prevalans, geriatrik bireylerde ağrının yalnızca sık görülen bir semptom olmanın ötesinde, yaşam kalitesini, fonksiyonel kapasiteyi ve bağımsız yaşam becerilerini belirgin biçimde etkileyen kritik bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

Geriatrik bireylerde ağrının klinik önemi, çoğu zaman atipik sunum ile ilişkili olması nedeniyle daha da artmaktadır. Yaşlı yetişkinlerde akut koroner sendrom, karın içi acil durumlar veya aort diseksiyonu gibi ciddi patolojiler klasik ağrı bulguları olmadan ortaya çıkabilmekte; sadece halsizlik, iştahsızlık, konfüzyon veya hareketten kaçınma gibi non-spesifik belirtiler görülebilmektedir (1,7,14). Bu durum tanıda gecikme, gereksiz tetkik, yanlış yönlendirme veya yetersiz tedaviye yol açabilir ve mortalite riskini artırır (2,7).

Ağrı sıklığı ile birlikte ağrının çok boyutlu bir komponent kazanması da geriatrik popülasyonda oldukça yaygındır. Yaşlanma ile birlikte kas-iskelet sistemi dejenerasyonu, nöropatik bileşenlerin artışı, kronik inflamasyon visceral organ fonksiyonlarında azalma ve artan komorbiditeler ağrı deneyimini karmaşık hâle getirir (5,13,15). Özellikle osteoartrit, bel ağrısı, periferik nöropati, kanser ağrısı ve kırıklara bağlı akut ağrı geriatrik yaş grubunda baskın olarak görülmektedir (14-16).

Geriatrik hastalarda ağrının tanınmasını güçleştiren önemli faktörlerden biri, bilişsel bozuklukların yüksek prevalansıdır. Demans, delirium veya depresyon

gibi durumların eşlik etmesi, ağrının sözel ifade kapasitesini azaltır; bu nedenle yaşlı bireylerin önemli bir kısmı ağrılarını eksik veya yanlış bildirmektedir (6,9,17). Bu durum özellikle acil tıp açısından kritik olup, davranışsal göstergelerin (yüz grimasi, vokalizasyon, ajitasyon, iştahsızlık, uyku bozukluğu) ağrı değerlendirmesine mutlaka dâhil edilmesini gerektirir (3,6).

Ağrının klinik sonuçları geriatrik popülasyonda daha belirgindir. Yetersiz ağrı kontrolü; deliryum riskinde artış, mobilizasyon kısıtlılığı, pnmoni ve DVT gibi komplikasyonların gelişimi, uzamış hastane yatışı ve fonksiyonel bağımsızlığın kaybı ile ilişkilidir (6,12,18). Özellikle kalça kırığı olan yaşlı bireylerde ağrı tedavisindeki gecikmelerin deliryum oranlarını ve mortaliteyi belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir (15,18).

Geriatrik ağrının epidemiyolojik ve klinik önemine yönelik bir diğer boyut ise frailty ile ilişkisidir. Frailty düzeyi arttıkça ağrıya verilen fizyolojik stres yanıtı belirginleşmekte, analjeziklere bağlı yan etkiler daha sık görülmekte ve tanısall süreçler daha karmaşık hâle gelmektedir (8,12). Bu nedenle geriatrik ağrı değerlendirmesinde frailty düzeyi, ağrı şiddeti kadar önemli bir prognostik belirleyicidir (12,19).

Sonuç olarak geriatrik ağrı; yüksek prevalansı, atipik sunum özellikleri, eşlik eden bilişsel/fonksiyonel bozukluklar ve ciddi klinik sonuçlarının yanı sıra tedavi güçlükleriyle acil tıp pratiğinde özel bir yaklaşım gerektirir. Bu nedenle ileri yaş grubunda ağrı yönetimi multidisipliner yaklaşımla ele alınmalı, değerlendirme süreçleri kişiselleştirilmeli ve erken tanıya yönelik sistematik triyaj yöntemleri uygulanmalıdır.

3. Yaşlanma Fizyolojisi ve Ağrı Algısındaki Değişiklikler

Yaşlanma süreci, ağrı duyusunun oluşumundan algılanmasına kadar uzanan tüm nörofizyolojik basamakları etkileyen karmaşık biyolojik değişikliklerle karakterizedir. Periferik sinir yapısından santral sinir sistemi işleme mekanizmalarına, immün yanıt düzenlenmesinden farmakodinamik duyarlılığa kadar geniş bir alanda meydana gelen bu değişiklikler, geriatrik bireylerde ağrı deneyimini genç erişkinlerden belirgin şekilde farklılaştırır (16,20). Bu nedenle acil tıp pratiğinde yaşlanmanın ağrı patofizyolojisi üzerindeki etkilerini doğru anlamak, hem tanısall doğruluk hem de güvenli analjezi yönetimi açısından kritik önem taşır.

3.1. Periferik Sinir Sistemi Değişiklikleri

Yaşlanmayla birlikte periferik sinir liflerinde yapısal dejenerasyon, miyelin kaybı ve iletim hızında azalma meydana gelir. Bu durum nosiseptif sinyallerin iletimini hem yavaşlatır hem de eşik değerlerini değiştirir (16,21). A delta ve C tipi liflerdeki fonksiyon kaybı, ağrının başlangıç hızını ve karakterini değiştirebilir; yaşlı bireylerde ağrı genellikle silik, lokalizasyonu zor ve yaygın

olarak tanımlanır. Aynı zamanda periferik sinir duyarlılığındaki azalma, özellikle diyabetik veya iskemik nöropati varlığında daha belirgin hâle gelir (15).

3.2. Santral Sinir Sistemi İşleme Farklılıkları

Santral sinir sisteminde yaşa bağlı olarak gri ve beyaz madde hacminde azalma, sinaptik yoğunluk kaybı ve nörotransmitter dengesizlikleri ortaya çıkar. Serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikler, ağrı inhibisyon yollarının etkinliğini azaltır (20,22). Sonuç olarak geriatrik bireylerde santral duyarlılık artabilir veya tam tersi şekilde ağrı farkındalığı azalabilir. Özellikle demanslı hastalarda ağrı davranışlarının azalması, altta yatan ciddi patolojilerin gözden kaçmasına yol açabilir (6,17).

3.3. İmmün Sistem ve “İnflamaging”

Yaşlanma ile birlikte immün sistemde düşük düzeyli kronik inflamasyon gelişir; bu süreç literatürde “inflammaging” olarak tanımlanmıştır (13,22). İnflamaging, periferik ve santral sinir sistemindeki inflamatuvar yanıtı artırarak ağrı duyarlılığını değiştirebilir. Bu durum özellikle osteoartrit, kronik bel ağrısı ve nöropatik ağrı gibi tabloların şiddetinin ve sürekliliğinin artmasında rol oynar. Aynı zamanda yaşlı bireylerde inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki bozulmalar, enfeksiyon ilişkili ağrıların daha atipik seyretmesine neden olabilir.

3.4. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Değişiklikler

Yaşlanmanın ağrı tedavisini en çok etkileyen boyutlarından biri, farmakokinetik ve farmakodinamik süreçlerdeki belirgin değişikliklerdir. Azalmış kas kitlesi ve albümin düzeyi lipofilik ilaçların dağılım hacmini etkiler. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının azalması, NSAİİ ve opioid metabolizmasını yavaşlatır. Reseptör duyarlılığındaki değişiklikler, opioidlerin daha düşük dozlarda bile yan etki oluşturmaya yol açar (3,9,18).

Bu nedenle geriatrik hastada analjezi planlanırken “düşük doz yavaş infüzyon” ilkesi büyük önem taşır. Aynı zamanda ilaç etkileşimlerinin yoğunluğu nedeniyle polifarmasi varlığı da klinik riskleri artırır (4,18).

3.5. Frailty ve Ağrı İlişkisi

Yaşlanma ile ilişkili fizyolojik rezerv azalması olan frailty, ağrı algısını ve ağrıya verilen yanıtı değiştiren önemli bir klinik faktördür. Frail bireylerde stres yanıtı hem aşırı hem de düzensiz olabilir; minimal ağrı dahi kardiyovasküler ve mental durumu olumsuz etkileyebilir (8,12,19). Ayrıca frailty, opioidlere ve NSAİİ'lere bağlı yan etkilerin daha hızlı ve şiddetli gelişmesine neden olur.

3.6. Ağrı Davranışında Yaşa Bağlı Değişiklikler

Geriatrik bireylerde ağrı davranışı sıklıkla sözlü ifadeden ziyade davranışsal bileşenlerle ortaya çıkar. Yüz buruşturma, huzursuzluk, iştahsızlık, vokalizasyon, hareketten kaçınma gibi belirtiler, ağrı algısı bozulmuş bireylerde tanı için kritik

bulgularıdır (3,6). Acil tıp ortamında bu davranışsal göstergelerin tanınması, özellikle bilişsel bozukluğu olan hastalarda hayat kurtarıcı olabilir.

Bu fizyolojik değişiklikler geriatrik hastalarda; ağrı beyanının belirsizleşmesine, ciddi ağrı nedenlerinin geç fark edilmesine, opioid ve NSAİİ toksisite riskinin artmasına, deliryum ve fonksiyon kaybı riskinin yükselmesine, tanı ve tedavi süreçlerinin uzamasına neden olur. Bu nedenle yaşlanmanın ağrı algısı üzerindeki etkilerinin anlaşılması, geriatrik acil bakımda hem tanı hem de tedavi stratejilerinin doğru planlanabilmesi için zorunludur.

4. Acil Serviste Geriatrik Ağrı Değerlendirme Prensipleri

Acil serviste geriatrik hastalarda ağrı değerlendirmesi, genç erişkinlere göre daha fazla klinik belirsizlik içerir. Yaşlanma ile ilişkili fizyolojik değişiklikler, bilişsel bozukluklar, atipik semptom sunumları ve frailty gibi faktörler, ağrının hem tanınmasını hem de doğru yönetilmesini zorlaştırır (1,6,8). Bu nedenle acil tıp ortamında geriatrik ağrının değerlendirilmesi, sistematik ve çok boyutlu bir yaklaşım gerektirir.

4.1. İlk Değerlendirme: Triyaj ve Kırmızı Bayraklar

Değerlendirmenin ilk aşamasında vital bulgular ve klinik stabilite hızlıca belirlenmelidir.

Geriatrik hastada özellikle şu kırmızı bayraklar acil müdahale gerektirir:

- Ani başlangıçlı şiddetli ağrı
- Göğüs veya sırt ağrısı
- Yeni gelişen nörolojik defisit
- Antikoagülan kullanırken travma
- abdominal hassasiyet veya hipotansiyon
- Delirium veya bilinç değişikliği

Ağrının ciddiyeti ile altta yatan patolojinin ciddiyeti arasında her zaman doğru orantı olmadığı için geriatrik hastada düşük şiddetteki ağrı bile ciddi patolojilerin belirtisi olabilir (7,23).

4.2. Bilişsel Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Geriatrik hastaların önemli bir kısmında bilişsel işlevlerde azalma söz konusudur.

Deliryum, demans veya akut konfüzyon durumlarında sözel ağrı beyanı güvenilir değildir (6,17). Bu nedenle acil serviste bilişsel fonksiyon hızlıca

değerlendirilmelidir. CAM (Confusion Assessment Method) veya kısa dikkat testleri bu amaçla kullanılabilir (17,24).

4.3. Ağrı Ölçüm Araçlarının Seçimi

Ağrı ölçeği seçimi, geriatrik hastada değerlendirme doğruluğunu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Sözel iletişimi yerinde olan geriatrik hastalarda NRS (Numeric Rating Scale), VAS (Visual Analog Scale), Faces Pain Scale gibi ölçekler etkili olabilmektedir. (4,5)

NRS, hastanın ağrı şiddetini 0-10 arasında derecelendirmesine dayanır. Geriatrik popülasyonda uygulanabilirliği yüksektir ve tedavi yanıtını izleme açısından değerlidir (4,25,26). VAS, bir uçta “hiç ağrı yok” diğer uçta “dayanılmaz ağrı” ifadelerini içeren 10 cm’lik çizgi üzerine işaretleme yapılması esasına dayanır. Ancak görme bozukluğu, el titremesi veya bilişsel yavaşlama nedeniyle ileri yaşlılarda kullanım sınırlılıkları olabilir (26). Hastaya farklı yüz ifadeleri gösterilerek ağrıyı ifade etmesi istenen bu yöntem, özellikle düşük okuryazarlığı olan veya hafif bilişsel bozukluğu bulunan yaşlılarda etkilidir (4,25).

Bilişsel bozukluğu olan hastalar da PAINAD (Pain Assessment in Advanced Dementia), CNPI (Checklist of Nonverbal Pain Indicators) gibi bilişsel yöntemlerin tercih edilmesi daha doğru olmaktadır. (6,17,24)

PAINAD; yüz ifadesi, vokalizasyon, vücut hareketi, solunum paterni ve konsolabilite gibi beş davranış bileşenini değerlendirir. Acil tıpta bilişsel bozukluğu olan hastalarda en sık önerilen yöntemdir (24,27). Özellikle ileri evre demans hastalarında kullanılan Abbey Pain Scale; ses çıkarma, yüz görünümü, davranış değişikliği, fizyolojik değişiklikler ve vücut dili unsurlarını değerlendirir (6,24). CNPI; hareket sırasında ve istirahat hâlinde gözlenen davranışsal bulguları (grimace, moaning, guarding vb.) sistematik olarak değerlendirir. Geriatrik acil hastalarda tanısal performansı yüksektir (24,27).

Özetle acil servis uygulamalarında ölçek seçimi bilişsel duruma göre yapılmalıdır. Hasta yorucu testlerden kaçınılmalıdır. Tekrarlayan ölçümler aynı ölçekle yapılmalıdır. Türkçe açıklamaları sade olmalıdır. İşitme ve görme bozukluğu göz önüne alınmalıdır. Davranışsal gözlem kayıt altına alınmalıdır. Bu yaklaşım, geriatrik hastada klinik güvenliği artırır ve analjezik tedavi kararlarının doğruluğunu güçlendirir (23,27).

4.4. Frailty ve Deliryum Değerlendirmesi

Frailty, geriatrik ağrı yönetimini doğrudan etkileyen ana belirleyicilerden biridir. CFS (Clinical Frailty Scale) veya FRAIL ölçeği acil serviste hızlıca uygulanabilir. Frail hastada; ağrı toleransı düşüktür, bilişsel etkilene daha belirgindir, analjezik yan etkileri daha sık görülür ve opioid ve NSAİİ toksisite

riski belirgindir (8,12,19) Bu nedenle frailty değerlendirmesi doğru tedavi planlamasının temel adımı olmalıdır (12,25).

Frailty ve deliryum geriatrik popülasyonda ağrı yönetimini derinden etkileyen, birbirleriyle yakından ilişkili iki klinik durumdur. Yaşlanmaya bağlı fizyolojik rezerv azalması, nöroimmün değişiklikler ve komorbiditelerin birikimi; hem ağrı algısını hem de ağrıya verilen yanıtı değiştirir (8,12). Deliryum ise geriatrik hastalarda ağrının hem nedeni hem de sonucu olabilen, akut dikkat ve bilinç değişikliği ile seyreden ciddi bir klinik sendromdur (6,17). Acil tıp ortamında bu üçlü ilişkinin doğru anlaşılması, güvenli analjezi yönetiminin temelini oluşturur.

4.5. Tanısal Yaklaşım ve Görüntüleme

Ağrının lokalizasyonu ve şiddeti geriatrik hastada tanı açısından yanıltıcı olabilir.

Bu nedenle acil hekimleri düşük eşikle görüntüleme planlamalıdır. Örneğin minimal karın ağrısında bile BT iskemiye gösterebilir veya hafif sırt ağrısı aort diseksiyonunu maskeleyebilir. Bu yüzdem tanı gecikmesi mortaliteyi artırdığı için geriatrik hastada erken ve geniş kapsamlı tanısal yaklaşım önerilir (7,14,23). Geriatrik popülasyonda gerekli tüm branşların katılımıyla multidisipliner yaklaşım önem arz etmektedir.

5. Geriatrik Ağrının Etiyolojisi ve Sık Görülen Klinik Tablolar

Geriatrik hastalarda ağrı, genç erişkinlere kıyasla daha geniş bir yelpazede ve daha karmaşık mekanizmalarla ortaya çıkar. Yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler, kronik hastalıkların birikimi, nöropatik süreçlerin artışı, kas-iskelet sistemi dejenerasyonu ve kanser gibi durumların prevalansındaki yükseliş, bu yaş grubunda ağrının hem değerlendirilmesini hem de tedavisini zorlaştırır (5,15,16). Acil tıp açısından geriatrik ağrının etiyojisinin doğru tanımlanması, ciddi patolojilerin erken tespiti ve uygun analjezi yönetiminin belirlenmesi için kritik öneme sahiptir.

Kas-iskelet sistemi ağrıları geriatrik popülasyonda en sık görülen ağrı nedenidir. Yaşlanmayla birlikte eklem kıkırdağında dejenerasyon, faset eklem değişiklikleri, osteoartrit ve sarkopeni gibi süreçler gelişir (15,28). Bu hastalarda ağrı genellikle kronik, basamaklı artış gösteren ve hareketle ilişkili karakterdedir.

Osteoartrit 65 yaş üzeri bireylerde en yaygın ağrı nedeni olup diz, kalça ve el eklemlerini sıklıkla etkiler. Klinik tablo; sabah tutukluğu, hareketle artan ağrı ve eklem deformiteleri ile karakterizedir. Acil serviste başvuru genellikle alevlenme veya düşme sonrası artmış ağrı şeklinde olur (4,15).

Yaşlanma ile kas kütlesinde azalma (sarkopeni) ve kas gücünde belirgin düşüş görülür. Bu durum postüral instabilite ve düşme riskini artırır. Aynı zamanda myofasiyal tetik nokta ağrıları geriatrik hastalarda daha yaygındır (28,29).

Nöropatik ağrı geriatrik bireylerde sık karşılaşılan ve tedavisi güç klinik tablolardan biridir. Diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve kanal daralmasına bağlı radikülopati geriatrik popülasyonda en yaygın nöropatik ağrı nedenleridir (15,16,29).

Diyabet prevalansındaki artış nedeniyle periferik nöropati geriatrik hastalarda önemli bir morbidite kaynağıdır. Yanma, elektrik çarpması, parestezi, duyu kaybı gibi belirtilerle prezente olur. Nöropatik ağrı, davranışsal bozukluklara sebep olarak acil serviste agresyon veya ajitasyonla karışabilir (16,29).

Varisella zoster reaktivasyonu sonrası gelişen postherpetik nevralji ileri yaş grubunda daha şiddetli seyreder. Ağrı sıklıkla yanıcı, sürekli ve allodini ile seyirlidir (29).

Kanser prevalansı yaşla birlikte arttığından, geriatrik hastalarda kanser ilişkili ağrı acil serviste önemli bir başvuru nedenidir (30). Ağrı tümör invazyonu, kompresyon, metastaz, inflamasyon veya cerrahi/kemo-radyoterapiye bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Özellikle kemik metastazları ileri yaşta şiddetli ve gece artan ağrıya yol açar. Geriatrik hastalarda visceral ağrı sıklıkla atipik seyreder. Minimal belirtilerle ciddi patolojiler gelişebilir (1,7,14).

Geriatrik hastalarda klasik göğüs ağrısı olmadan akut koroner sendrom, aort diseksiyonu gibi ciddi mortal kliniklerde yalnızca halsizlik, konfüzyon, dispne veya bulantı görülebilir (1,23).

GİS kaynaklı apırlarda minimal ağrı varlığında bile mezenter iskemi, perforasyon, kolesistit, divertikülit gibi ciddi patolojiler ortaya çıkabilir ve tanı gecikmesi mortaliteyi artırır (14,23).

Kalça kırıkları geriatrik acil servis başvurularında en kritik travmatik ağrı nedenidir. Düşme sonrası oluşur ve mortalite bir yıl içinde %20-30 oranındadır (31). Yaşlı hastalarda travmatik kaburga kırıkları da ciddi solunum yetmezliği kolay pnömoni oluşumu ve ventilasyon yetersizliği ile ciddi mortalite ve morbiditeye neden olur (32). Osteoporotik kompresyon kırıkları, minimal travma ile bile gelişebilir ve sıklıkla yanlışlıkla “bel tutulması” olarak değerlendirilir. Polimiyalji Romatika (PMR) 50 yaş üzeri bireylerde giderek artan bir inflamatuvar hastalıktır. Sabah belirgin omuz-kalça kuşağı ağrısı ve hareket kısıtlılığı ile karakterizedir (33). Acil serviste sepsis, miyozit veya malignite ile karışabilir.

Enfeksiyonlar geriatrik hastada sistemik belirti vermeyebilir. Ağrı tek bulgu olabilir. Örneğin piyelonefritte izole sırt ağrısı yada sellülit de izole ekstremitte ağrısıyla klinik ortaya çıkabilir.

Deliryum varlığında ağrı çoğu zaman yanlış yorumlanır veya hiç ifade edilmez (6,17).

Bu hastalarda davranışsal ipuçlarının değerlendirilmesi kritik önem taşır.

6. Geriatrik Hastada Farmakolojik Ağrı Yönetimi

Farmakolojik ağrı yönetimi, geriatrik popülasyonda genç erişkinlere göre çok daha dikkat gerektiren bir süreçtir. Yaşlanmayla birlikte değişen farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler, polifarmasi, komorbiditeler ve ilaç etkileşimleri; analjezi planlamasında doz, süre ve ilaç seçimi açısından önemli kısıtlamalar yaratır (3,4,9). Acil tıp ortamında geriatrik hastalara yönelik farmakolojik tedavi, etkinlik-güvenlik dengesi gözetilerek planlanmalıdır.

İlaç tedavisine düşük dozlarla başlanmalı ve klinik yanıt titizlikle izlenerek doz yavaşça artırılmalıdır (9,10). Birden fazla analjezik sınıfının düşük dozlarda birlikte kullanılması; opioid ihtiyacını azaltır, yan etkileri sınırlar ve daha dengeli bir analjezi sağlar (10,34).

Geriatrik hastaların %60'tan fazlası beşten fazla ilaç kullanmaktadır (18). Bu durum opioid, NSAİİ ve adjuvan ilaçların güvenli kullanımını zorlaştırır.

Frail hastalar analjezik yan etkilere daha duyarlıdır; özellikle sedasyon, hipotansiyon ve deliryum riskleri belirgindir (8,12).

6.1. Parasetamol

Parasetamol geriatrik popülasyonda ilk basamak analjezik olma özelliğini korur.

Genel olarak güvenli kabul edilir ve renal veya kardiyak yan etkileri minimaldir (3,4).

- Maksimum günlük doz: 3 g
- Karaciğer hastalığı olanlarda doz azaltılır
- Akut ağrıda IV form hızlı etki sağlar

Düşük yan etki profili nedeniyle travma, osteoartrit alevlenmesi, visceral ağrı ve enfeksiyona bağlı ağrı gibi pek çok durumda acil tıp pratiğinde tercih edilir.

6.2. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'ler geriatrik popülasyonda yüksek riskli ilaçlardır. Gastrointestinal kanama, böbrek fonksiyon bozulması, hipertansiyon ve kardiyovasküler olay risklerini artırır (4,9,34). Hastanın GFR'si 60 mL/dk'nın altındaysa, kalp yetmezliği tablosu mevcutsa, diüretik + ACE/ARB kombinasyonu kullanıyorsa, antikoagülan kullanımı varsa ve 75 yaş üzeri yüksek riskli hastalarda kullanımları

önerilmez. Kullanılacaksa en kısa sürede ve en düşük dozda proton pompa inhibitörü (PPI) eşliğinde tercih edilmelidir.

6.3. Opioidler

Opioidler geriatric hastalarda çok dikkat gerektiren analjeziklerdir. Yaşlanma süreci opioid farmakodinamisini değiştirir. Artmış merkezi sinir sistemi duyarlılığı, azalmış renal/hepatik eliminasyon, artmış solunum depresyonu riski deliryum riskinde belirgin artış gibi faktörler nedeniyle acil serviste opioid tedavisi, yalnızca orta-şiddetli ağrı için düşünülmelidir.

Morfin geriatric hastada ilk tercih opioid değildir. Aktif metabolitleri (M3G, M6G) birikir : deliryum, solunum depresyonu, sedasyon riski artar (18). Tramadol geriatric popülasyonda kaçınılması gereken opioidlerdendir. Nöbet riskini artırır ve serotonin sendromuna yol açabilir (9,18,35). Fentanil, hemodinamik stabil seyreden geriatric hastada daha güvenli kısa etkili bir seçenektir (11,34). Hidromofon ise aktif metabolit birikimi daha azdır; renal yetmezlikte morfinden daha güvenlidir (18).

6.4. Adjuvan Analjezikler

Gabapentin ve pregabalin nöropatik ağrı için etkili olmakla birlikte sedasyon, dengesizlik ve düşme riskini artırır (15,16). Böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlanmalıdır. Deliryum riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (17,29). Duloksetin, özellikle osteoartrit ve nöropatik ağrıda geriatric hastalarda etkilidir (15,29).

6.5. Polifarmasi ve İlaç Etkileşimlerinin Yönetimi

Geriatric hastalarda polifarmasi nedeniyle analjezik ilaçlar sık etkileşim gösterir:

Tramadol + SSRI : Serotonin sendromu

NSAİİ + ACE/ARB + diüretik : “Triple whammy” renal hasar

Opioid + benzodiazepin : Solunum depresyonu

Antikoagülan + NSAİİ : Kanama riski

Bu nedenle acil hekim, her analjezik tedavi öncesi mutlaka ilaç listesi taraması yapmalıdır (18,34).

7. Acil Servis İçin Bölgesel Analjezi ve Blok Teknikleri

Bölgesel analjezi, geriatric hastalarda ağrı kontrolünde son yıllarda giderek daha fazla önem kazanan bir yöntemdir. Frailty, komorbidite yükü, polifarmasi ve opioid duyarlılığı nedeniyle geriatric popülasyonda sistemik analjeziklerin yan etkileri belirgin biçimde artmıştır. Bu nedenle bölgesel anestezi teknikleri, acil serviste güvenli, etkili ve opioid tüketimini azaltan bir strateji olarak öne çıkmaktadır (11,15,19).

Ultrason teknolojisinin yaygınlaşmasıyla birlikte, acil tıp uzmanları tarafından uygulanan sinir bloklarının doğruluğu ve güvenliği önemli ölçüde artmıştır (36). Geriatrik hastalarda bölgesel analjezi, yalnızca ağrı kontrolünü değil, mobilizasyon kapasitesini, deliryum riskini ve solunum fonksiyonlarını da olumlu etkiler. Opioid gereksiniminin ve deliryum riskinin azalması, solunum fonksiyonlarının ve hemodinamik stabilitenin korunması gibi nedenlerle sistemik tedaviye göre daha avantajlı konumdadır. Femur kırığı, kaburga kırığı, postop yara yeri ağrısı gibi durumlarda ultrason eşliğinde etkin şekilde uygulanabilmektedir. Bu sayede bölgesel blok uygulanan yaşlı hastalarda opioid tüketimi %40-60 azalabilir (34,36), erken mobilizasyon sağlanır pnömoni, bası yarası ve DVT riski azaltılabilir (19,31), deliryum riski anlamlı şekilde azaltılabilir.

Acil serviste kalça kırığı hastasında ilk basamak analjezi olarak femoral blok uygulaması, kaburga kırığı hastasında interkostal sinir blok uygulaması, abdominal ağrıda TAP blok yapılması gibi uygulamalar ağrı azaltmak için yardımcı olabilen işlemlerdir. İşlem öncesi INR / antikoagülan düzeyi kontrol edilmeli ve lokal anestezi doz hesaplamasında yaş + kilo + böbrek fonksiyonu dikkate alınmalıdır. Blok sonrası nörolojik değerlendirme düzenli yapılmalıdır

8. Özel Hasta Gruplarında Ağrı Yönetimi

Geriatrik popülasyon heterojen bir yapıya sahiptir ve ağrı yönetimi açısından bazı alt gruplar daha yüksek risk taşır. Böbrek yetmezliği, antikoagülan kullanımı, bilişsel bozukluklar, frailty, kanser, immobilité ve duyuşsal kayıplar; farmakolojik ve non-farmakolojik tedavinin seçimini doğrudan etkiler. Acil tıpta özel hasta gruplarına yönelik bireyselleştirilmiş yaklaşım komplikasyonları azaltır, tedavi başarısını artırır ve mortaliteyi düşürür (3,12,18).

Renal fonksiyonların yaşla birlikte azalması ve komorbid kronik böbrek hastalığı varlığı, birçok analjezi seçeneğinin güvenliğini sınırlamaktadır. NSAİİ grubu farmakolojik olarak renal perfüzyonu azaltıp ABY riskini artırdığı bilinmektedir. Özellikle KBY hastalarında kullanımından sakınılmalıdır. Opioid grubunda ise güvenli düzeyde sayılabilecek etken madde fentanil olarak öne çıkmaktadır. Çünkü renal atılımı yoktur. Tramadol konvülsiyon riski nedeniyle, morfinin birikim yapması nedeniyle tercihte geri planda kalır. Gabapentinoidler renal itrahi nedeniyle KBY'li hastalarda mutlaka doz ayarlanması yapılmalıdır (15,29)

Geriatrik hastalarda antikoagülan kullanımı yaygındır (AF, DVT/PE, kapak hastalıkları).

Bu durum hem farmakolojik hem de bölgesel analjezi seçiminde önemli kısıtlamalar getirir. Bu hastalarda da NSAİİ kullanımından kanama riskini arttırması nedeniyle kesinlikle kaçınılmalıdır (4,34).

Demans ve delirium geriatrik acil hastalarda ağrının hem tanınmasını hem de tedavisini güçleştirir. Bu hastalar ağrılarını ifade edemez, davranışsal değişikliklerle sinyal verir (6,37,38,39). Bu yüzden ağrı ölçekleri dikkatlice kullanılmalı ve analjezi uygulamasına ona göre karar verilmelidir. Birinci basamakta yine parastemaol gibi bir etken madde tercih edilmeli opioid uygulanacaksa yakın takiple düşük doz olarak verilmelidir. Sedatif ilaçlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. İyi ağrı kontrolü, opioid yükünü azaltma ve bölgesel analjezi tercihleri hastanın deliryum ilerleme riskini azaltacaktır.

Geriatrik kanser hastalarında ağrı genellikle çok bileşenlidir (metastaz, tümör basısı, kemoterapi yan etkisi vb.). Parasetamol + topikal NSAİİ ile başlangıç yapılabilir. Opioid (hidromorfon / oksikodon) düşük doz olarak tercih edilebilir. Nöropatik bileşen varsa duloksetin veya gabapentinoid (renal ayar zorunlu) kullanılabilir. Bu hastaların kronik ağrıları için algoloji hekimine yönlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır.

9. Non-Farmakolojik Ağrı Yönetimi Yaklaşımları

Geriatrik hastalarda ağrı yönetiminde non-farmakolojik yöntemler, özellikle polifarmasi, ilaç yan etkileri, frailty ve deliryum riski nedeniyle kritik bir tamamlayıcı rol oynar. Acil servis ortamında bu yaklaşımlar, farmakolojik tedavinin etkinliğini artırırken opioid ve NSAİİ kullanımını azaltarak komplikasyon riskini düşürür (3,10,12). Yaşlanma ile birlikte ağrı algısındaki değişiklikler, duyuşsal kayıplar ve mobilizasyon güçlükleri, non-farmakolojik ağrı yönetimini daha da önemli hâle getirir.

Aşağıda acil tıp uygulamaları için etkisi kanıtlanmış non-farmakolojik yöntemler sistematik şekilde sunulmuştur.

Optimum Pozisyonlama

Pozisyonlama, geriatrik hastada ağrıyı azaltmanın en hızlı ve en güvenli yollarından biridir.

Kalça kırığında: Bacak hafif fleksiyonda destekleme

Kaburga kırığında: Semi-Fowler pozisyonu

Abdominal ağrıda: Dizler hafif fleksiyonda supin pozisyon

Bel ağrısında: Yan yatar pozisyon + dizler arasında yastık

Pozisyonlama hem ağrıyı azaltır hem de kas spazmını hafifletir (40).

Splintleme ve Destekleme

Eklem veya kırık şüphesi olan hastalarda erken splintleme ağrıyı azaltır

Kaburga kırığında yumuşak göğüs desteği faydalıdır

Alt ekstremitelerde zedelenmelerinde stabilizasyon ağrı kontrolünü kolaylaştırır (31,32)

Soğuk Uygulama

Akut travma, yumuşak doku zedelenmesi, kas spazmı gibi durumlarda soğuk uygulama ödemi azaltır, sinir iletim hızını düşürerek analjezik etki sağlar (40,41).

Isı Uygulaması

Kas spazmı, miyofasiyal ağrı, kronik bel ağrısı gibi durumlarda ısı, doku elastikiyetini artırır, lokal dolaşımı iyileştirir (40). Geriatrik bireylerde cilt inceliği nedeniyle yanık riski yüksektir ve süre sıcaklık kontrolü dikkatli şekilde yapılmalıdır.

Masaj ve Manuel Terapi Teknikleri

Masaj ve manuel terapi, kas spazmını azaltabilir, lokal dolaşımı artırabilir ve ağrı algısını modüle edebilir. Geriatrik popülasyonda özellikle sarkopeni ve kronik kas-iskelet ağrılarında faydalıdır (28,41). Acil serviste kısa süreli yumuşak doku masajı bile, kaygıyı azaltır, kas tonusunu düşürür, ağrı skorunu hafifletir

Solunum ve Gevşeme Teknikleri

Ağrı-anksiyete ilişkisi geriatrik popülasyonda oldukça belirgindir. Derin nefes teknikleri sempatik aktiviteyi azaltarak analjeziyi destekler (41,42). Yavaş ve derin nefes, diafragmatik solunum, ritmik nefes egzersizleri anksiyeteyi ve ağrı rahatsızlığı hissini azaltabilir. Özellikle kaburga kırığı ve torasik ağrı olan hastalarda etkisi belirgindir (32,37).

Çevresel Düzenlemeler

Geriatrik hastalarda ağrıyı artıran en önemli faktörlerden biri çevresel stres (ışık, gürültü, kalabalık) olabilir. Acil serviste, ışığın azaltılması, sessiz bir alan sağlanması, aşırı uyarandan kaçınma, gereksiz manipülasyonların azaltılması ağrı skoru ve deliryum riskini azaltır (38,39).

Psikososyal Destek

Geriatrik bireylerde ağrı çoğu zaman depresyon, yalnızlık, sosyal izolasyon ve kaygı ile ilişkilidir. Empati ile yaklaşım, açıklayıcı iletişim ve aile desteği tedavi uyumunu güçlendirir (12,38,42).

10. Geriatrik Ağrı Yönetiminde Etik, İletişim ve Karar Verme

Geriatrik hastalarda ağrı yönetimi yalnızca klinik karar verme süreçlerini değil; etik ilkeleri, hasta-hekim iletişimini ve paylaşılan karar verme stratejilerini de kapsayan çok yönlü bir süreçtir. İleri yaşla birlikte artan kırılganlık, bilişsel bozukluklar, komorbiditeler, polifarmasi ve yaşam sonu durumları; tedavi kararlarının etik boyutunu daha görünür hâle getirir (12,38,39). Acil tıp pratiğinde zaman baskısı içinde olursa dahi, geriatrik hastanın değerleri,

tercihleri, iletişim kapasitesi ve bakım hedefleri doğrultusunda bireyselleştirilmiş bir yaklaşım zorunludur (43).

Geriatrik ağrı yönetimi üç temel etik ilke çerçevesinde değerlendirilmelidir. Bunların ilki özerklik, hastanın kendi kararlarını verebilme hakkını ifade eder. Geriatrik popülasyonda bilişsel bozukluğun sık olması bu ilkenin uygulanmasını zorlaştırabilir. Klinik uygulamada basit, anlaşılır dil kullanılmalı ve tedavi seçenekleri açıkça ifade edilmelidir. Hastanın tercihleri kayıt altına alınmalıdır. Demans veya deliryum varsa yasal temsilci veya aile ile iletişim kurulmalıdır. Araştırmalar, açıklayıcı iletişim ile ağrı tedavisine uyumun arttığını göstermektedir (24,43). İkinci ilke ise yararlılıktır. Bu ilke, hastaya en fazla yarar sağlayacak seçeneğin tercih edilmesini ifade eder. Geriatrik acil hastalarda yararlılık kavramı; yeterli ve hızlı analjezi sağlamayı, deliryumu önlemeyi, fonksiyon kaybını azaltmayı mobilizasyonu desteklemeyi, yaşam kalitesini korumayı ifade eder (6,12,17). Bölgesel analjezi tekniklerinin artan kullanımı bu ilkenin bir sonucudur (36-37). Üçüncü ilke ise zarar vermemedir. İlaç yan etkileri, düşme riski, deliryum, ilaç etkileşimleri ve opioid toksisitesi yaşlı hastada gençlere göre çok daha belirgindir. İlaç seçim ve dozlarının seçiminde bu ilke göz önünde bulundurulmalıdır ve geriatrik acil bakımının en temel ilkesidir.

Geriatrik hastalarda etkili iletişim, ağrı yönetiminin başarısını doğrudan belirler. İşitme kaybı, görme bozukluğu, kognitif yavaşlama ve anksiyete iletişimi zorlaştırabilir. Demans ve deliryumda özerkliğin uygulanması zordur. Bu durumda hastanın kendi beyanı yine de dikkate alınmalı (kapasite tamamen kaybolmadan önce öncelik verilir), aile/bakım veren dahil edilmeli hastanın daha önce beyan ettiği bakım tercihleri araştırılmalı ve ağrı davranışsal ölçeklerle değerlendirilmelidir (24,27,38) Etik hedef, hastanın hem güvenliğini sağlamak hem de bireysel tercihlerini mümkün olduğunca korumaktır.

Yaşam sonu bakımında ağrı yönetimi öncelikli etik görevdir. Bu tip terminal dönem hastalarda analjezi hedefi minimal sedasyonla ağrının tamamen giderilmesidir. Aile ile iletişim içinde olmalı ve yaşam kalitesini artırıcı yöntemler hedeflenmelidir.

11. Sonuç

Geriatrik hastalarda ağrı yönetimi, acil tıp pratiğinin en hassas ve en karmaşık alanlarından biridir. Yaşlanma süreci ile birlikte fizyolojik rezervde azalma, nörobiyolojik değişiklikler, komorbid hastalıkların birikimi, polifarmasi, frailty, bilişsel bozukluklar ve duyuşsal kayıplar; ağrının hem değerlendirilmesini hem de tedavisini doğrudan etkiler (8,12). Ayrıca geriatrik hastalarda ağrının atipik bulgularla seyredebilmesi, tanının gecikmesine ve ciddi patolojilerin gözden kaçmasına yol açabilir (1,7,23). Bu nedenle acil tıp ortamında geriatrik ağrı yönetimi, yalnızca farmakolojik tedavi değil; doğru teşhis, davranışsal değerlendirme, non-farmakolojik yaklaşımlar, blok teknikleri, etik ilkeler ve paylaşılan karar verme gibi çok boyutlu süreçleri içeren bütüncül bir yaklaşım gerektirir. Bu yaklaşım, geriatrik hastaların acil serviste daha güvenli, etkili ve insan odaklı bir ağrı yönetimi almasını sağlar.

KAYNAKÇA

1. Carpenter, C. R., & Platts-Mills, T. F. (2013). Evolving prehospital, emergency department, and “inpatient” management models for geriatric emergencies. *Clinics in geriatric medicine*, 29(1), 10-1016.
2. Testa, L., Richardson, L., Cheek, C., Hensel, T., Austin, E., Safi, M., ... & Clay-Williams, R. (2024). Strategies to improve care for older adults who present to the emergency department: a systematic review. *BMC Health Services Research*, 24(1), 178.
3. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons, Reprinted with permission from The American Geriatrics Society. Original article appears in *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1331-1346. (2009). Pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Medicine*, 10(6), 1062-1083.
4. Abdulla, A., Adams, N., Bone, M., Elliott, A. M., Gaffin, J., Jones, D., ... & Schofield, P. (2013). Guidance on the management of pain in older people. *Age and ageing*, 42, i1-57. Gibson, S. J., & Lussier, D. (2012). Prevalence and relevance of pain in older persons. *Pain Medicine*, 13(S2), S23-S26. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01349.x>
6. Oh, E. S., Fong, T. G., Hsieh, T. T., & Inouye, S. K. (2017). Delirium in older persons: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA*, 318(12), 1161-1174. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11886>
7. Mehta, R. H., O’Gara, P. T., Bossone, E., Nienaber, C. A., Myrmel, T., Cooper, J. V., ... & International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. (2002). Acute type A aortic dissection in the elderly: clinical characteristics, management, and outcomes in the current era. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(4), 685-692.
8. Hewitt, J., Carter, B., Vilches-Moraga, A., Quinn, T. J., Braude, P., Verduri, A., ... & Guaraldi, G. (2020). The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *The Lancet Public Health*, 5(8), e444-e451.
9. Sachau, J., & Baron, R. (2021). Neuropathic pain therapy: a puzzle of different approaches to stratify patients. *Pain*, 162(4), 993-994.
10. Tracy, B., & Morrison, R. S. (2013). Pain management in older adults. *Clinical therapeutics*, 35(11), 1659-1668.
11. Hamilton, G. M., Lalu, M. M., Li, M., et al. (2022). Ultrasound-guided nerve blocks in geriatric trauma. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 47(3), 151-160. <https://doi.org/10.1136/rapm-2021-102863>

12. Wallis, S. J., Wall, J. B. R. W. S., Biram, R. W. S., & Romero-Ortuno, R. (2015). Association of the clinical frailty scale with hospital outcomes. *QJM: An International Journal of Medicine*, 108(12), 943-949.
13. Gomes, F., Descamps, T., Lowe, J., Little, M., Lauste, R., Krebs, M. G., ... & Cook, N. (2021). Enrolment of older adults with cancer in early phase clinical trials—an observational study on the experience in the North West of England. *Age and Ageing*, 50(5), 1736-1743.
14. Rajan, J., & Behrends, M. (2019). Acute pain in older adults: recommendations for assessment and treatment. *Anesthesiology clinics*, 37(3), 507-520.
15. Giovannini, S., Coraci, D., Brau, F., Galluzzo, V., Loreti, C., Caliendo, P., ... & Bernabei, R. (2021). Neuropathic pain in the elderly. *Diagnostics*, 11(4), 613.
16. Gagliese, L. (2009). Pain and aging: the emergence of a new subfield of pain research. *The Journal of Pain*, 10(4), 343-353.
17. Elie, M., Cole, M. G., Primeau, F. J., & Bellavance, F. (1998). Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *Journal of general internal medicine*, 13(3), 204-212.
18. Wilder-Smith, O. H. (2005). Opioid use in the elderly. *European Journal of Pain*, 9(2), 137-140.
19. Lin, C., Darling, C., & Tsui, B. C. (2019). Practical regional anesthesia guide for elderly patients. *Drugs & Aging*, 36(3), 213-234.
20. Stone, A., Goldsmith, A. J., Pozner, C. N., & Vlassakov, K. (2021). Ultrasound-guided regional anesthesia in the emergency department: an argument for multidisciplinary collaboration to increase access while maintaining quality and standards. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 46(9), 820-821.
21. LaMantia, M. A., Boustani, M. A., Jhanji, S., Maina, M., Nazir, A., Messina, F. C., ... & Chodosh, J. (2016). Redesigning acute care for cognitively impaired older adults: Optimizing health care services. *Dementia*, 15(5), 913-930.
22. Yance, D. White Willow Bark-The Miracle Herb for Inflammaging, Pain, and Longevity.
23. Todd, K. H. (2017). A review of current and emerging approaches to pain management in the emergency department. *Pain and therapy*, 6(2), 193-202.
24. Kotfis, K., Zegan-Barańska, M., Szydlowski, Ł., Żukowski, M., & Ely, E. (2017). Methods of pain assessment in adult intensive care unit patients—Polish version of the CPOT (Critical Care Pain Observation Tool) and BPS (Behavioral Pain Scale). *Anestezjologia Intensywna Terapia*, 49(1), 70-76.
25. Dean, H. F., Carter, F., & Francis, N. K. (2019). Modern perioperative medicine—past, present, and future. *Innovative surgical sciences*, 4(4), 123-131.

26. Catananti, C., & Gambassi, G. (2010). Pain assessment in the elderly. *Surgical oncology*, 19(3), 140-148.
27. Chibnall, J. T., & Tait, R. C. (2001). Pain assessment in cognitively impaired and unimpaired older adults: a comparison of four scales. *Pain*, 92(1-2), 173-186.
28. Mease, P. J., Hanna, S., Frakes, E. P., & Altman, R. D. (2011). Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *The Journal of rheumatology*, 38(8), 1546-1551.
29. Schmader, K. E., Baron, R., Haanpää, M. L., Mayer, J., O'Connor, A. B., Rice, A. S., & Stacey, B. (2010, March). Treatment considerations for elderly and frail patients with neuropathic pain. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 85, No. 3, pp. S26-S32). Elsevier.
30. Brant, J. M. (2018). Assessment and management of cancer pain in older adults: strategies for success. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 5(3), 248-253.
31. Berry, S. D., Kiel, D. P., & Colón-Emeric, C. (2019). Hip fractures in older adults in 2019. *Jama*, 321(22), 2231-2232.
32. Bulger, E. M., Arneson, M. A., Mock, C. N., & Jurkovich, G. J. (2000). Rib fractures in the elderly. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 48(6), 1040-1047.
33. González-Gay, M. A., Matteson, E. L., & Castañeda, S. (2017). Polymyalgia rheumatica. *The Lancet*, 390(10103), 1700-1712.
34. Finley, E. P., Schneegans, S., Curtis, M. E., Bebart, V. S., Maddry, J. K., Penney, L., ... & Potter, J. S. (2020). Confronting challenges to opioid risk mitigation in the US health system: recommendations from a panel of national experts. *PloS one*, 15(6), e0234425.
35. Likar, R., Wittels, M., Molnar, M., Kager, I., Ziervogel, G., & Sittl, R. (2006). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of tramadol IR and SR in elderly patients: a prospective, age-group-controlled study. *Clinical therapeutics*, 28(12), 2022-2039.
36. Benhamou, D., Auroy, Y., & Amalberti, R. (2010). Safety during regional anesthesia: what do we know and how can we improve our practice?. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 35(1), 1-3.
37. Tsui, B. C., Fonseca, A., Munshey, F., McFadyen, G., & Caruso, T. J. (2019). The erector spinae plane (ESP) block: a pooled review of 242 cases. *Journal of clinical anesthesia*, 53, 29-34.
38. Sampson, E. L., West, E., & Fischer, T. (2020). Pain and delirium: mechanisms, assessment, and management. *European geriatric medicine*, 11(1), 45-52.

39. Choutko-Joaquim, S., Tacchini-Jacquier, N., Pralong D'Alessio, G., & Verloo, H. (2019). Associations between frailty and delirium among older patients admitted to an emergency department. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 9(2), 236-249.
40. Douglas, S., James, I., & Ballard, C. (2004). Non-pharmacological interventions in dementia. *Advances in psychiatric treatment*, 10(3), 171-177.
41. Kumar, S., Rampp, T., Kessler, C., Jeitler, M., Dobos, G. J., Lüdtkke, R., ... & Michalsen, A. (2017). Effectiveness of Ayurvedic massage (sahacharadi taila) in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 23(2), 109-115.
42. AN, F. O. (2007). *Phyiiatric Approaches To Pain Management. Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology*, 75.
43. Ferrell, B. R., Novy, D., Sullivan, M. D., Banja, J., Dubois, M. Y., Gitlin, M. C., ... & Livovich, J. (2001). Ethical dilemmas in pain management. *The Journal of Pain*, 2(3), 171-180.

BÖLÜM 55

Telomer Biyolojisi, Telomeraz Aktivitesinin Moleküler Mekanizmaları ve Beslenme ile İlişkisi

Elif Betül Borazan¹ & Muradiye Karasu Ayata²

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

² Doç. Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8890-8547>

1. GİRİŞ

Telomerler, ökaryotik organizmalarda kromozomların uçlarında yer alan ve genom bütünlüğünün korunmasında temel işlev gören özel DNA-protein kompleksleridir. Tekrarlayan telomerik diziler ve bu dizilere bağlanan shelterin proteinleri, kromozom uçlarının füzyona uğramasını, degradesyona maruz kalmasını ve DNA hasar yanıtı tarafından kırık uç olarak algılanmasını engelleyerek kromozomal stabiliteyi sürdürür. Her hücre bölünmesinde replikasyon sonu problemi nedeniyle telomerler kısalır; bu kısalma belirli bir eşiği aştığında hücresel yaşlanma, proliferasyon kapasitesinin kaybı ve genomik instabilite ortaya çıkar. Telomer uzunluğunun korunmasında görev alan telomeraz, TERT ve TERC bileşenlerinden oluşan ribonükleoprotein bir ters transkriptaz olup, telomerik tekrarları 3' uçtan ekleyerek telomer kaybını telafi etmektedir. Telomeraz aktivitesi embriyonik dokular, germ hattı ve bazı yetişkin kök hücrelerinde yüksek iken, somatik hücrelerde büyük ölçüde baskılanmıştır. Buna karşın, kanser hücrelerinin çoğunda telomeraz yeniden aktive olur ve sınırsız bölünme kapasitesi kazanımında kritik rol oynar. Shelterin kompleksinde yer alan TRF1, TRF2, POT1 gibi proteinler T-loop ve D-loop yapılarının oluşmasını sağlayarak telomer uçlarını DNA hasar yanıtı sistemlerinden izole eder. Telomer disfonksiyonu, kromozom uç birleşmeleri, kırılma-füzyon-köprü döngüleri ve geniş ölçekli genomik instabilite gibi hücresel sonuçlara yol açar; bu süreçler hem yaşlanma hem de malign transformasyonun erken evrelerinde belirleyicidir. Ayrıca telomer dinamikleri immün fonksiyon, nörodejeneratif süreçler ve doku yenilenmesi gibi biyolojik olaylarla yakından ilişkilidir. Diğer taraftan, nutrisyonel faktörlerin telomer biyolojisi üzerindeki etkileri giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Folat ve B12 vitamini, DNA metilasyonu ve nükleotid sentezi yollarını destekleyerek telomer bütünlüğünü korurken, C ve E vitaminleri oksidatif stres kaynaklı telomer kısalmasını azaltır. Genel olarak telomer biyolojisi, genom stabilitesi, yaşlanma mekanizmalarının anlaşılması ve kanser patogenezi açısından merkezi öneme sahip çok katmanlı bir homeostaz mekanizması oluşturduğunu göstermektedir.

2. Kromozomlarda Telomer Bölgeleri

2.1. Telomer Nedir?

Telomerler, kromozomların DNA ve protein içeren terminal (uç) bölgeleridir. Diğer kromozomal DNA dizilerinden yapısal ve fonksiyonel olarak farklıdırlar. Telomerlerin uzatılmasından (sentezinden) telomeraz adlı enzim sorumludur (Atlı ve Bozcuk, 2002). Telomer kavramı, 1930'lu yıllardan itibaren bilinmektedir. Bu yıllarda Hermann J. Müler *Drosophila melanogaster* ve Barbara Mc Clintock *Zea mays* kromozomları üzerinde çalışmışlardır. Müler, X radyasyonundan sonraki yapı değişiklikleri ve bu değişikliklerin görülme sıklığını incelemiştir. Çalışmalarının sonucunda, terminal bölgelerdeki delesyonların ve inversiyonların çok az görüldüğünü bulmuştur. Araştırmalar

ilerledikçe kırık uçlu kromozomların daha kolay birleştiği ve normal kromozomların telomer yapılarının kararlı olduğu, ne kırık uçlu kromozomların uçları ile ne de diğer telomerlerle birleşmediği görülmüştür. Bu gözlemlerden sonra kromozomların bütünlüğünü sağlayan özel terminal (uç) yapıların varlığı kabul edilmiştir (Blackburn, 1991; Atlı ve Bozcuk, 2002).

2.2. Telomerlerin Oluşumu

Telomer bölgeleri, hücre bölünmesi sürecinde kromozomların düzgün biçimde segregasyonunu sağlayan ve genomik bütünlüğün sürdürülmesinde kritik rol oynayan, kromozom uçlarında yer alan nükleoprotein yapılardır (de Magalhães ve Passos, 2018).

2.3. Telomerin Tarihsel Perspektifi

1938 yılında, DNA'nın yapısı henüz bilinmezken Hermann Muller ve Barbara McClintock, kromozomların uç kısımlarında özel bir yapı olduğunu fark ettiler. McClintock, mısır bitkisinde yaptığı incelemelerde kırılan kromozom uçlarının birbirine yapışabildiğini, ancak sağlam kromozom uçlarının bu birleşmeden doğal olarak korunduğunu gözlemledi (McClintock, 1938). Aynı dönemlerde Muller de meyve sineklerinde radyasyonla kırılan kromozom uçlarının birleşmediğini gözlemleyerek bu özel uçlara “telomer” ismini verdi ve görevinin “kromozom ucunu kapatmak” olduğunu söyledi (Muller, 1938). 1953'te DNA'nın çift sarmal yapısının keşfiyle DNA'nın nasıl çoğaldığı da anlaşılmış oldu. 1970'lerin başında James Watson'ın, doğrusal DNA'nın uçlarının tam olarak kopyalanamadığını, bu sebeple her hücre bölünmesinde kısalacağını ifade etmiştir (Olovnikov, 1971, 1973). Ayrıca bu kısalmanın hücre yaşlanmasıyla ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (Watson, 1972). 1978'de Elizabeth Blackburn, *Tetrahymena* adlı tek hücreli bir canlıda kromozom uçlarının belirli tekrar eden dizilerden (TTGGGG) oluştuğunu bulmuştur. Bu dizilerin DNA'yı parçalanmaktan korunduğu gözlemlenmiştir (Blackburn ve Gall, 1978). 1985 yılında Carol Greider ve Elizabeth Blackburn, telomerlerin kısalmasını önleyen ve sonradan telomeraz adı verilen enzimi keşfetmişlerdir. Bu keşif 2009'da Nobel ödülünü kazanmalarını sağlamıştır (Greider ve Blackburn, 1989).

2.4. Telomerlerin Fonksiyonu

Telomeraz enzimi aracılığıyla gerçekleştirilen telomer sentezi, kromozom uç bölgelerinin yapısal bütünlüğünün sürdürülebilmesi açısından zorunludur. Telomer dizilerinden yoksun olan kırık kromozom uçları, uç uca birleşerek disentrik ya da halkasal kromozomlar gibi genomik açıdan kararsız yapıların oluşumuna neden olabilmektedir. Kararlı ve kararsız kromozomal yapıların karşılaştırılması, telomerlerin normal kromozom uçlarına özgü özel yapılar olduğunu ve bu yapıların yokluğunda kromozomların kırılğan hale geldiğini ortaya koymaktadır. Telomerler, DNA replikasyonunun doğru bir biçimde gerçekleşmesi bakımından sentromer bölgeleriyle benzer düzeyde öneme

sahiptir. Bununla birlikte, interfaz çekirdeğinin üç boyutlu organizasyonunun oluşturulmasında da rol oynadıkları düşünülmektedir (Blasco, 2005; Atlı ve Bozcuk, 2002; Blackburn, 1991). Hücre çekirdeği içerisinde telomer bölgelerinin genellikle nükleer zara yakın konumlandığı ve sentromerlerle yaklaşık 180°'lik bir açı oluşturduğu bildirilmiştir. Telomerler, homolog ve homolog olmayan kromozomlar arasındaki etkileşimlerin düzenlenmesine katkı sağlamaktadır; kromozomların bütünlüğünü ve genomik stabilitesini desteklemektedir (Blackburn, 1991). Ayrıca kromozomların nükleer zara tutunarak çekirdek içinde belirli konumlarını koruyabilmelerine olanak tanır. Fonksiyonel telomerlerin bulunmadığı durumlarda, serbest kalan DNA uçları stabilitesini kaybeder ve DNA kırıklarının rastgele onarılması hücresel işlev bozukluklarına yol açar. Bu süreçte kırılmış kromozom uçları nükleazlar tarafından kesilmekte ve gelişigüzel kaynaşmalar meydana gelmektedir. Telomer araştırmalarındaki temel sorulardan biri, telomerlerin kromozomal stabiliteyi nasıl sağladığı ve kromozom uçlarının DNA kırığı olarak tanınmasını nasıl engellediğidir. Yapılan çalışmalar, bu koruyucu işlevlerin telomere bağlanan proteinler aracılığıyla gerçekleştirildiğini göstermektedir (Güneş, 2003).

3. Telomerlerin Yapısı

Telomer yapısı, telomerik DNA dizileri ile bu dizilere özgü olarak bağlanan protein komplekslerinden oluşan bir bütün olarak tanımlanmaktadır (Güneş, 2003).

3.1. Telomer DNA'sı

Telomerik DNA, sitozin-adenin (CA) ve guanin-timin (GT) bakımından zengin, basit yapıli tandem tekrar dizilerinden meydana gelmektedir (Güneş, 2003). Telomerlerin temel organizasyonu farklı canlı gruplarında büyük ölçüde korunmuş olmakla birlikte, tekrar dizilerinin uzunluğu ve dizilim özellikleri türler arasında değişkenlik göstermektedir. Telomerik DNA'nın karakteristik özelliklerinden biri, guanin açısından zengin olan ipliğin kromozomun 3' ucunda yer almasıdır. Bu tek iplikli çıkıntı "zengin uç" ya da "G₃ overhang" olarak adlandırılmaktadır (Blackburn, 1992). Kromozom uçları yapısal olarak subtelomerik ve telomerik bölgelerden oluşur. Her iki bölge de farklı türlerde bulunmakta olup, dizisel özellikleri birbirinden ayrılmakta ve birlikte kromozom uçlarının özgün mimarisini oluşturmaktadır (Linger ve Cech, 1998). İnsan kromozomlarında, kromozoma bitişik proksimal kısımda yer alan subtelomerik bölgeyi esas telomerik bölge izlemektedir. Subtelomerik alan, değişken uzunlukta olup heterojen DNA tekrar dizileri içermektedir (Atlı ve Bozcuk, 2002). Bu bölgenin devamında bulunan ana telomer bölgesi ise önce çift iplikli yapı sergilemekte, daha sonra tek iplikli hale geçmektedir (Linger ve Cech, 1998). Telomerik bölgelerin uzunluğu ve tekrar dizileri organizmaya özgü farklılıklar gösterse de, her tür içinde bu tekrar dizileri homojen bir yapı sergilemektedir. Ökaryotik canlılarda telomer yapısının evrimsel olarak

korunduğu bilinmekte olup, GT bakımından zengin ardışık tekrar dizileri birçok organizmada tanımlanmıştır. Buna örnek olarak *Tetrahymena*'da TTGGGG, siliyat ve *Oxytricha* türlerinde TTTTGGGG, insan ve farelerde ise TTAGGG dizileri gösterilebilir (Güneş, 2003).

3.2. Telomerik Proteinler

Kromozomal DNA'nın uç bölgelerinde yer alan telomer yapıları ile etkileşime giren temel bileşenler, telomeraz enzimi ile telomere özgü yapısal proteinlerdir. Telomerik DNA tekrar dizilerine özgül amino asit motifleri aracılığıyla bağlanan bu proteinler, telomerlerin yapısal stabilitesinin korunmasında ve telomer uzunluğunun düzenlenmesinde görev almaktadır. TTAGGG tekrar dizileri ile bu dizilere bağlanan protein komplekslerinden oluşan telomer yapısı literatürde "telesom" olarak tanımlanmaktadır (Blackburn, 1991).

3.2.1. Telomere Bağlı Proteinler

Farklı organizmalarda gerçekleştirilen çalışmalar, telomerlerin çift iplikli ve tek iplikli bölgelerine bağlanarak işlev gören çok sayıda proteinin varlığını ortaya koymuştur. Bu proteinlerin bir bölümü, telomer uçlarını çevreleyerek T-loop oluşumunu desteklemekte ve böylece telomerlerin yıkıma uğramasını engellemektedir. Diğer bir grup protein ise telomeraz enziminin telomere erişimini kontrol ederek telomer uzunluğunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Telomere bağlı proteinlerin genel görevleri benzerlik göstermekle birlikte, yapısal özellikleri türler arasında farklılıklar sergilemektedir. Bu proteinler, bağlandıkları telomerik bölgeye göre tek iplikli ve çift iplikli telomer proteinleri olarak sınıflandırılmaktadır (Klug ve Cummings, 2002; Kanaya ve ark., 1996).

3.2.1.1. Tek İplikli Proteinleri

Guanin açısından zengin 3' tek iplikli telomer uçlarına bağlanan proteinler ilk kez siliyatlar olan *Oxytricha* ve *Euplotes* türlerinde tanımlanmıştır. Tek iplikli telomer proteinlerinin türler arasında farklılık gösterdiği ve çeşitli protein tiplerini kapsadığı bildirilmektedir (Bryan ve Cech, 1999). Bugüne kadar tanımlanan başlıca tek iplikli telomer proteinleri şunlardır: α/β heterodimer proteini (*Oxytricha nova*), replikasyon telomer proteini (rTP; *Euplotes*), Cdc13p, Est1p ve Ku heterodimer proteini (*Saccharomyces cerevisiae*) ile hnRNPA1'dir (heterojen nükleer ribonükleoprotein A1; insan).

3.2.1.2. Çift İplikli Proteinleri

Çift iplikli telomer proteinleri, telomerin "double strand" olarak adlandırılan çift iplikli bölgelerine bağlanarak işlev görmektedir. Bu proteinler başta mayalar ve memeliler olmak üzere çeşitli organizmalarda tanımlanmıştır. Bununla birlikte, telomer yapısında görev alan ancak henüz tanımlanmamış proteinlerin de bulunduğu düşünülmektedir (Lewis, 2007). Günümüze kadar belirlenen

başlıca çift iplikli telomer proteinleri arasında Rap1p (Represör Aktivatör Protein; *Saccharomyces cerevisiae*), Ku heterodimer proteini (çift iplikli DNA kırık onarım proteinleri; *S. cerevisiae*), *Taz1* proteini (*Saccharomyces pombe*), TRF1 ve TRF2 (Telomer Repeat Factor 1 ve 2) ile Tankyraz proteinleri (memelilerde; insan ve fare) yer almaktadır (Miroğlu ve ark., 2011).

3.3. Telomerlerde D-loop ve T-loop Yapısı

Telomerler, kromozom uçlarında büyük terminal halka yapıları oluşturarak sonlanmaktadır (Güneş, 2003; Holt ve ark., 1997). Nükleik asit yapılı bu organizasyon içerisinde, tek zincirli bölgelerin oluşturduğu ve “displacement loop” olarak adlandırılan üç temel halka tipi tanımlanmıştır. Bunlar; DNA zincirinin yer değiştirmesiyle oluşan D-loop’lar, RNA zincirinin katılımıyla meydana gelen R-loop’lar ve telomer uçlarına özgü olan T-loop yapılarıdır (Yılmaz Miroğlu ve ark., 2011). Telomerik halka yapılarının varlığı, elektron mikroskobu kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalar sayesinde ortaya konmuştur. Griffith ve Lange, memeli telomerlerini in vitro koşullarda inceleyerek telomer DNA’sının yapay olarak sentezlenmiş ve bu DNA’yı TRF2 proteinleri ile etkileşime sokmuştur. Kleinschmitt yöntemi kullanılarak yapılan elektron mikroskopik analizler sonucunda, incelenen yapay telomerlerin yaklaşık %42’sinde büyük ölçekli bir T-loop oluşumu gözlenmiştir. Bu konformasyonda, telomerin 3’ ucunda bulunan guanin açısından zengin tek iplikli bölgenin, çift iplikli telomerik DNA’ya doğru geri katlanarak zincir invazyonu gerçekleştirdiği ve halkanın kapanmasını sağladığı belirlenmiştir. Ayrıca TRF2 proteininin halka tabanına bağlanarak T-loop oluşumunu başlattığı veya mevcut yapının stabilitesini sürdürdüğü gösterilmiştir. TRF2’nin bulunmadığı koşullarda T-loop oluşum sıklığının %42’sinden %2-12 aralığına düştüğü rapor edilmiştir (Griffith ve ark., 1999; Yılmaz Miroğlu ve ark., 2011). Benzer yapısal organizasyonlar doğal hücrel örneklerde de tespit edilmiştir. Fare karaciğer hücrelerinden izole edilen kromozomlarda, uzun telomerlere sahip kromozom uçlarında daha geniş T-loop yapıları gözlenirken, kısa telomerli kromozomlarda daha küçük halka oluşumları saptanmıştır. Bu bulgular, hücrelerin T-loop boyutunu telomer uzunluğuna bağlı olarak düzenleyebildiğini düşündürmektedir. Telomerlerin her zaman T-loop formunda bulunup bulunmadığı sorusu gündeme gelmiş; elektron mikroskobu preparasyon sürecinin DNA’da rastlantısal katlanmalara yol açıp açmadığı ayrıntılı biçimde değerlendirilmiştir. Yapılan analizler, rastgele DNA katlanmalarının genellikle 300–500 baz çifti uzunluğunda olduğunu ve T-loop’a özgü morfolojik özellikleri taşımadığını ortaya koymuştur. TRF2’nin bu yapının oluşumu ve devamlılığı için zorunlu olduğu da deneysel olarak kanıtlanmıştır. Hem yapay sistemlerde hem de doğal hücrel ortamlarda aynı konformasyonun gözlenmesi, T-loop’un biyolojik açıdan gerçek ve işlevsel bir telomer yapısı olduğunu güçlü biçimde desteklemektedir (Demirsoy, 1998; Greider, 1999;

Makarov ve ark., 1997). T-loop oluşumunun deneysel hazırlık sürecine bağlı bir artefakt olma ihtimalini dışlamak amacıyla çapraz bağlama deneyleri gerçekleştirilmiştir. Uzun telomerli hücrelerden elde edilen çapraz bağlanmamış telomer DNA'sı, kısa telomerli hücrelerden izole edilen çekirdeklerle inkübe edilmiş; ardından psoralen-UV yöntemiyle çapraz bağlama uygulanarak telomer DNA'sı yeniden izole edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, büyük T-loop yapılarının preparasyon sırasında rastgele oluşmadığını ve gerçek biyolojik yapılar olduğunu doğrulamıştır (Demirsoy, 1998; Greider, 1999; Makarov ve ark., 1997). T-loop yapısı, telomerin 3' ucundaki G-zengin overhang bölgesinin (TTAGGG tekrarları), birkaç kilobaz içinde yer alan tamamlayıcı CCCTAA dizilerine homolog baz eşleşmesi yoluyla invazyonu sonucunda meydana gelmektedir. Bu süreçte, tabanında bir D-loop içeren büyük bir T-loop konformasyonu oluşur. TRF2 proteini, halka birleşim noktasına bağlanarak yapının stabilitesini sağlar ve korunmasında temel rol oynar. Türler arasında telomer uçlarının korunma stratejileri telomer uzunluğuna bağlı olarak belirgin farklılıklar göstermektedir. Örneğin *Oxytricha* gibi kısa telomerli organizmalarda çift iplikli telomer bölgesinin yaklaşık 20 baz çifti uzunluğunda olması, T-loop oluşumunu sterik olarak engeller. Bu türlerde uç koruması, telomerin en uç kısmına özgül olarak bağlanan α/β heterodimer protein kompleksi aracılığıyla sağlanmaktadır. Buna karşılık insan, fare ve maya gibi uzun telomerli ökaryotlarda, yeterli uzunlukta çift iplikli telomer bölgesinin bulunması nedeniyle baskın koruma mekanizması T-loop yapısıdır (Demirsoy, 1998; Greider, 1999; Makarov ve ark., 1997). T-loop'un başlıca iki temel işlevi bulunmaktadır. İlk olarak, uç koruma (end-protection) fonksiyonunu yerine getirerek telomer uçlarının DNA hasar yanıtı (DDR) ve non-homologous end-joining (NHEJ) onarım yolları tarafından kromozom kırığı olarak tanınmasını engeller. Bu durum, 3' G-zengin overhang'ın telomerin iç bölgesine gömülmesi sayesinde sağlanır. İkincil olarak ise telomeraz enziminin telomer uçlarına erişimini düzenler. T-loop dinamik bir yapı olup, telomer uzatımının gerekli olduğu durumlarda BLM, WRN veya RTEL1 gibi helikazlar D-loop bölgesini açarak 3' ucu telomeraz için erişilebilir hale gelmesini sağlar. Uzatma tamamlandıktan sonra, 3' overhang yeniden zincir invazyonu gerçekleştirilerek T-loop hızla yeniden oluşturulur. T-loop oluşumu için hem yeterli uzunlukta çift iplikli telomer bölgesi hem de belirli bir uzunluğa ulaşmış 3' G-overhang gereklidir ve bu eşik değer organizmaya özgüdür. Telomer uzunluğu bu kritik seviyenin altına düştüğünde T-loop kurulamaz; telomer uçları korunmasız hale gelir ve sonuç olarak hücresel yaşlanma (senesens) ya da genomik instabilite gelişir. Bu nedenle T-loop, ökaryotik kromozom uçlarını fiziksel olarak maskeleyen, telomer uzunluğu homeostazını dinamik biçimde düzenleyen ve evrimsel olarak korunmuş üst düzey bir DNA organizasyonu olarak değerlendirilmektedir (Demirsoy, 1998; Greider, 1999; Makarov ve ark., 1997).

3.4. Telomerik Diziler

Ökaryotik canlılar arasında evrimsel çeşitlilik bulunsa da, telomer bölgelerinin DNA dizileri ve temel yapısal özellikleri büyük ölçüde korunmuştur. Telomerler, ardışık tekrarlar halinde düzenlenmiş basit nükleotit dizilerinden oluşur ve bu dizilerden biri guanin açısından zengin, 5' yönünde uzanan tek iplikli bir çıkıntı meydana getirir. Bu tek iplikli yapı, guanin-guanin etkileşimleriyle stabilize edilen saç tokası benzeri konformasyonlar oluşturur. Telomerik diziler ve onlara bağlanan proteinler, kromozom uçlarını nükleaz yıkımı, uç uca kaynaşma ve disentrik kromozom oluşumuna karşı koruyarak doğrusal DNA'nın stabilitesini sağlar. Telomer tekrarlarının uzunluğu organizmaya bağlı olarak değişmekte; maya ve bazı tek hücrelilerde birkaç yüz baz çifti, omurgalılarda ise birkaç bin baz çifti düzeyinde bulunmaktadır (Atlı ve Bozcuk, 2002; Blackburn, 1991; Blasco, 2005; Murray, 1990).

4. Telomer Uzunluğu ve Telomer Kaybı

Telomer uzunluğu, genetik yapı ve fizyolojik süreçler tarafından belirlenen dinamik bir özelliktir. Telomer uzunluğunu koruyan mekanizmalar bulunmadığı takdirde, yarı korunumlu DNA replikasyonu sırasında kromozom uçları her hücre bölünmesinde giderek kısalır. Hücre kültürü çalışmalarından elde edilen veriler, telomerlerin her hücre döngüsünde ortalama 60-70 baz çifti azaldığını göstermektedir (Murray, 1990). İnsan üreme hücrelerinde telomer uzunluğunun hücre bölünme sayısının, yaş arttıkça azaldığı ortaya koymuştur. Ölümsüz özellik gösteren HeLa hücreleri, maya, *Tetrahymena* ve insan eşey hücrelerinde telomeraz aktivitesi saptanırken; insan somatik hücrelerinde bu enzimin etkin olmadığı ve telomerlerin daha kısa olduğu belirlenmiştir. Farelerde ise telomerlerin insanlara kıyasla 5-10 kat daha uzun olduğu ve yaşa bağlı belirgin bir kısalma göstermediği rapor edilmiştir. Telomer kısalması ilk kez Olovnikov tarafından tanımlanmış ve bu sürecin somatik hücrelerde bölünme kapasitesini sınırlandırarak hücre yaşlanmaya yol açabileceği öne sürülmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir (Olovnikov, 1973; Murray, 1990). Telomerik tekrar dizileri her hücre bölünmesinde azalmakla birlikte, telomeraz enzimi kromozomların 3' ucuna yeni tekrarlar ekleyerek bu kaybı telafi edebilmektedir. Ayrıca bazı hücrelerde telomer uzunluğu, rekombinasyon temelli mekanizmalar aracılığıyla korunabilmektedir. Telomerazı etkin olmadığında telomer uçlarının koruyucu işlevi zayıflamakta ve kromozom uçları kaynaşma veya genomik dengesizliklere açık hale gelmektedir (Blackburn, 1991). Telomerlerin tanımlanması, kromozom uçlarının mutlak olarak kararlı yapılar olmadığını ortaya koymuştur. Telomerik dizilerdeki kısalma, kromozomal instabiliteye ve hücre ölümüyle sonuçlanabilen bozukluklara yol açabilmektedir; nitekim mayalarda tanımlanan *estI* mutasyonu telomer uzunluğunun azalması ve kromozom kaybı ile ilişkilidir (Blasco, 2005). Eşey hücrelerinde telomer uzunluğunun korunması, genetik bilginin yeni nesillere eksiksiz aktarımı

açısından zorunludur. Bu bağlamda, sperm hücrelerinde telomerlerin uzun ve stabil kaldığı, buna karşılık somatik ve kan hücrelerinde telomer bütünlüğünü koruma kapasitesinin somatik hücrelere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir (Morin, 1997).

5. Telomeraz

Telomeraz ribonükleik asit-protein kompleksinden oluşan hücresel bir ters transkriptaz (RT)'dir ve telomer boyunun kontrolünde rol oynar. Telomeraz enzimi sayesinde, her hücre bölünmesinde oluşan telomer kaybı telafi edilerek hücrenin yaşam süresi uzatılmaktadır. Telomeraz, 5'-TTAGGG-3' heksamerik tekrarlarının kromozom uçlarından kaybını dengelemek üzere, bu tekrarları hücre siklusunun replikatif fazında telomerlerin sonuna eklemektedir. İlk defa *Tetrahymena*'da tanımlanan telomeraz enzimi, daha sonraları insanlarda HeLa hücrelerinde gösterilmiştir. Embriyonik hücreler ve erişkin kök hücrelerinde aktif olan bu enzim, normal somatik hücrelerde saptanmamakta, kanser hücrelerinde yeniden aktive olmaktadır (Morin, 1997).

5.1. Telomerazın Fonksiyonu

Ökaryotik hücrelerde DNA replikasyonu sırasında öncü zincir, tek bir RNA primeri kullanılarak kesintisiz biçimde sentezlenirken; gecikmeli zincir, kısa RNA primerleri aracılığıyla Okazaki parçaları halinde oluşturulur. Terminal RNA primerlerinin uzaklaştırılmasından sonra, yeni sentezlenen DNA zincirinin 5' ucunda doldurulamayan bir boşluk kalır. Kalıp DNA'nın 3' ucunun klasik replikasyon mekanizmalarıyla çoğaltılamaması "replikasyon sonu problemi" olarak tanımlanmaktadır. Bu kaybı telafi eden bir mekanizma bulunmadığında, her hücre bölünmesinde kromozom uçlarından yaklaşık 50-200 nükleotidlik DNA kaybı meydana gelir ve bu durum zamanla hücresel yaşlanmaya katkı sağlar. Telomerlerin 3' ucunda bulunan, guanin ve timin açısından zengin kısa tek iplikli uzantının uzama sürecinde kalıp görevi gördüğü düşünülmektedir. İnsan telomeraz kompleksi, telomerik DNA'ya tamamlayıcı kısa bir RNA dizisini kalıp olarak kullanarak DNA'nın 3' ucunu uzatır. Telomerazın katalitik alt birimi olan hTERT, bu RNA kalıbını temel alarak GGTTAG tekrarlarını sentezler ve G-zengin uca ekler. Uzatma tamamlandıktan sonra RNA kalıbının kaymasıyla DNA polimeraz, karşı ipliğin sentezini gerçekleştirir (Dikmen ve Doğan, 2003; Blasco, 2005).

5.2. Telomeraz Bileşenleri

Telomeraz, yapısal olarak bir RNA bileşeni ile telomer sentezinden sorumlu protein alt birimlerinden oluşan bir ribonükleoprotein kompleksidir (Griffith ve ark., 1999).

5.2.1. Telomeraz RNA'sı

Telomerazın fonksiyonel etkinliği, kompleks içerisinde yer alan RNA bileşenine bağlıdır. Telomeraz RNA'sını kodlayan gen; insan ve fare genomları başta olmak üzere *Kluyveromyces lactis*, *Saccharomyces cerevisiae* ve çeşitli siliyat protist türleri dahil olmak üzere çok sayıda organizmada tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. Farklı türlerden izole edilen telomeraz RNA'ları, protein alt biriminin katalitik bölgesine uzanan ve yaklaşık bir buçuk telomer tekrarına karşılık gelen tamamlayıcı bir kalıp dizisi içermektedir. İnsan telomeraz RNA'sındaki bu kalıp bölge 5'-UAACCUAA-3' dizisiyle temsil edilmektedir (Yılmaz Miroğlu ve ark., 2011).

5.2.2. Telomeraz Proteinleri

Telomeraz, telomerik DNA'nın tek iplikli ucunda sentez gerçekleştiren, ribonukleoprotein yapıda bir ters transkriptaz enzim kompleksidir. İnsan telomerazının fonksiyonel aktivitesi, biri RNA kalıp görevi gören insan telomeraz RNA bileşeni (hTER), diğeri katalitik işlev üstlenen insan telomeraz ters transkriptaz alt birimi (hTERT) olmak üzere iki temel bileşene bağlıdır (Nugent ve Lundblad, 1998; Prescott ve Blackburn, 1999; Qulton ve Harrington, 2000).

5.2.2.1. Telomeraz Revers Transkriptaz

Telomeraz enzimine ait protein alt birimi, yani telomeraz ters transkriptaz (TERT), uzun yıllar süren araştırmalar sonucunda tanımlanmıştır. TERT proteini, farklı organizmalarda değişik adlarda anılmakla birlikte, tüm ters transkriptazlarda ortak olarak bulunan koruyucu motifleri içermektedir. Örneğin *Tetrahymena thermophila*'da Tt-TERT, *Oxytricha trifallax*'da Ot-TERT, *Euplotes aediculatus*'ta EA-p123, *Saccharomyces cerevisiae*'de Sc-Est2p, insanlarda hTERT ve farelerde MTERT şeklinde adlandırılmaktadır. TERT'in yapısına ilişkin önerilen modelde protein, yarı açık bir sağ el formuna benzetilmekte ve başparmak, avuç içi ve parmak bölgesi olmak üzere üç ana yapısal bileşenden oluşmaktadır. Telomeraz kompleksinde yer alan RNA'nın, avuç içi bölgesine karşılık gelen yaklaşık 1,5 telomer tekrarına tamamlayıcı dizisinin, telomerik DNA'nın 3'ucunun uzatılmasında görev aldığı bilinmektedir; ancak RNA'nın diğeri bölgelerinin işlevi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Yapılan in vitro deneylerde, telomeraz aktivitesi bulunmayan insan hücrelerinde hTERT proteininin yeniden sentezlenmesinin, telomeraz fonksiyonunun tekrar kazanılmasına yol açtığı gösterilmiştir (Griffith ve ark., 1999).

5.2.2.2. Telomerazla İlişkili Diğeri Proteinler

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, in vivo koşullarda telomeraz enziminin tam işlev gösterebilmesi için TERT alt birimi ve telomeraz RNA'sının yanı sıra çeşitli yardımcı proteinlere de ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymuştur. Kesin olmamakla birlikte, bu proteinlerin enzim kompleksinin doğru şekilde

sentezlenmesi ve bir araya getirilmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Farklı organizmalarda tanımlanan bu yardımcı proteinlere örnek olarak; *Euplotes aediculatus*'ta p-43, *Tetrahymena thermophila*'da p80 ve p95 (p80'ün telomeraz RNA'sına, p95'in ise tek zincirli telomerik DNA'ya bağlandığı bildirilmektedir.) *Saccharomyces cerevisiae*'de Est1p ve Est3p proteinleri ile memelilerde (insan ve kemirgenler) tanımlanan TEP1 ve bazı şaperon proteinleri (p23 ve hsp90) verilebilir. İnsanlarda bulunan TEP1 (Telomerase-associated protein 1), *T. thermophila*'daki p80 proteininin homoloğu olup telomeraz RNA'sına bağlandığı düşünülmektedir. Şaperon proteinleri olan p23 ve hsp90 ise protein komplekslerinin doğru şekilde katlanmasını ve yapısal bütünlüklerini korumasını sağlar. Bunlara ek olarak insanlarda dyskerin, L22 La otoantijeni, hStau ve çeşitli hnRNP'ler (heterojen nükleer ribonükleoproteinler) de telomerazla ilişkilendirilen yardımcı bileşenler arasında yer almaktadır (Yılmaz Miroğlu ve ark., 2011).

5.3. Telomeraz Enziminin Düzenlenmesi

Telomeraz, omurgalı organizmalarda hücresel çoğalmayı mümkün kılan temel enzimlerden biridir ve özellikle kök hücreler ile malign hücrelerde aktif olarak işlev görür. Bununla birlikte, telomerazın kontrolsüz çalışması genomik kararsızlık riskini artırabileceğinden, bu enzim biyolojik açıdan çift yönlü bir etkiye sahiptir (Artandi ve DePinho, 2010). Bitkilerde metastatik tümör oluşumu gözlenmemekle birlikte, telomeraz aktivitesinin farklılaşmış hücrelerde baskılandığı; buna karşılık bölünme kapasitesi yüksek dokular ile üreme hücrelerinde sürüldüğü gösterilmiştir (Olsson, ve ark., 2018). Bitkisel dokularda telomerazın düzenlenmesi, hücre bölünmesiyle ilişkili gelişimsel sinyaller tarafından kontrol edilmektedir. TERT mRNA düzeylerinin, genç fideler, meristematik bölgeler ve çiçek dokularında belirgin biçimde yükseldiği; yaprak gibi farklılaşmış organlarda ise telomeraz aktivitesinin oldukça sınırlı olduğu bildirilmektedir. Bu dağılım, telomerazın esas olarak proliferatif hücre popülasyonlarında işlev gördüğünü ortaya koymaktadır. Oksin hormonu, bitkilerde telomeraz düzenlenmesinde merkezi bir rol üstlenmektedir. Oksine yanıt veren TAC1 transkripsiyon faktörü aracılığıyla BT2 geninin ifadesi artırılmakta; bu durum TERT gen transkripsiyonunu uyararak telomeraz aktivitesinin yükselmesine neden olmaktadır (Ren ve ark., 2007). BT2'nin çevresel koşullara ve sirkadyen döngülere duyarlı olması, telomeraz etkinliğinin dış uyaranlara bağlantılı biçimde değişebildiğini düşündürmektedir. Nitekim oksinin dışarıdan uygulanması ya da TAC1 ve BT2'nin aşırı ekspresyonu, telomeraz aktivitesinin normalde düşük olduğu olgun dokularda dahi tespit edilebilir seviyelere çıkmasına yol açmaktadır. Genom bütünlüğünü tehdit eden çift zincirli DNA kırıkları oluştuğunda, telomeraz aktivitesi geçici olarak baskılanmaktadır. Bu süreçte TERT2 RNA'sının üretiminin artması ve TERT'in TERT2'ye olan bağlanma eğiliminin yükselmesi, telomerazın fonksiyonel TER1 bileşeninden uzaklaştırılmasına neden olmaktadır. Bu rekabetçi mekanizma, kırık

DNA uçlarında hatalı telomer eklenmesini engelleyerek kromozomal stabilitenin korunmasına katkı sağlar (Nelson ve ark., 2014). Telomerazın DNA çift zincir kırıklarına verdiği bu yanıt, replikasyon stresinden veya telomer yapısındaki bozulmalardan kaynaklanan sinyallerden farklı bir düzenleme yoluyla gerçekleşmektedir. Böylece telomeraz, yalnızca uygun hücrel bağlam sağladığında yeniden aktive edilmekte ve genom bütünlüğünün sürdürülmesine destek olmaktadır (Nelson ve Shippen, 2012).

6. Telomer Homeostazisi

Telomerik DNA dizileri ve yapısal özellikleri evrimsel olarak büyük ölçüde korunmuş olsa da, telomer uzunlukları hücreler ve türler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Bu değişkenliğin, telomerik tekrarların organizasyonu ve G-zengini tek zincirli çıkıntının uzunluğunu belirleyen moleküler mekanizmalardan kaynaklandığı düşünülmekle birlikte, süreçler henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte, her organizmanın korunması gereken “tür-özgü” bir telomer uzunluğu aralığına sahip olduğu kabul edilmektedir. Telomerlerin kritik düzeyin altına kısılması hücrel yaşlanma ve apoptozla ilişkilendirilen, aşırı uzamış telomer yapıları genellikle telomeraz aktivitesindeki düzensizliğe işaret etmektedir (Teixeira ve ark., 2004). Uzamış G-çıkıntılarının ATR aracılı DNA hasar yanıtını aktive edebildiği ve genomik stres oluşturabildiği de bildirilmektedir. Telomer bölgeleri dinamik yapılar olup hem uzama hem de kısalma süreçlerine maruz kalır. Telomer erozyonuna bağlı replikatif yaşlanma, hücrelerin sınırsız proliferasyonunu engelleyen temel tümör baskılayıcı mekanizmalardan biridir. Bu nedenle telomeraz ekspresyonunun sıkı şekilde sınırlandırılması, hücrel çoğalmanın kontrolünde koruyucu bir rol üstlenmektedir. Telomer uzamasının düzenlenmesinde, G-çıkıntısına bağlanan proteinlerin telomeraz erişimini fiziksel olarak engellemesi ek bir kontrol basamağı oluşturur (Mitton-Fry ve ark., 2004; Pickett ve ark., 2009). Ayrıca telomer yeniden düzenlemesine (TRD) özgü olarak ortaya çıkan ekstrakromozomal telomerik dairelerin (ECTC), alternatif telomer uzama (ALT) mekanizmasında yuvarlanan halka tipi replikasyon için kalıp görevi görebileceği öne sürülmektedir. Sonuç olarak, telomeraz aktivitesi ile rekombinasyon temelli ALT/TRD yollarının birlikte ve dengeli biçimde çalışması, telomer uzunluğu homeostazisinin korunmasını sağlayan çok katmanlı bir düzenleme sistemini ortaya koymaktadır.

7. Telomer Disfonksiyonu

Telomerler, kromozom uçlarını ekzonükleaz yıkımı, uç uca füzyonlar ve kırılma-füzyon-köprü döngülerinden koruyan “kapaklama” proteinleri sayesinde genom stabilitesini sürdürür. Replikasyon sonrası bu protein kompleksleri telomer uçlarında yeniden düzenlenir (Palm ve de Lange, 2008). Telomer yapısının bozulması ATM ve ATR aracılı DNA hasar yanıtını aktive ederken, telomere özgü proteinler bu sinyalleme uclarda başlatılmasını engeller;

omurgalılarda TRF2 ve POT1, bitkilerde ise CST kompleksi bu korumada temel rol oynar (Riha ve ark., 2001; de Lange, 2009). *Arabidopsis*’te TERT kaybı, sınırlı nesil boyunca yaşamı mümkün kılmakta; ilerleyen nesillerde gelişimsel bozukluklar ve kromozom füzyonları ortaya çıkmaktadır ve telomer stabilitesi için yaklaşık 1 kb’lik bir eşik gerekmektedir (Watson ve Riha, 2011; Nelson ve ark., 2014). İnsan hücrelerinde telomeraz yokluğu ALT mekanizmasını başlatabilirken, bitkilerde bu yol yalnızca uzun süreli telomeraz eksikliğinde devreye girer ve hücre düzeyinde süreklilik sağlasa da organizma için kalıcı bir çözüm oluşturmaz (Artandi ve DePinho, 2009; Nelson ve ark., 2014).

8. Telomerin Uzaması

Telomeraz enzimi, yapısında bulunan bileşenleri kullanarak telomer uçlarının yeniden uzatılmasını sağlar. Bir tür ters transkriptaz olan telomeraz, içerdiği RNA molekülünü bir kalıp olarak kullanarak telomerik tekrar dizilerini sentezler. Telomerazın bu uzatma işlevi ilk kez Carol Greider ve Elizabeth Blackburn tarafından *Tetrahymena* üzerine yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. *Tetrahymena* telomerazı, kendi telomerik tekrar dizilerinin tamamlayıcısı olan ve 3’-AACCCCAAC-5’ şeklindeki tekrar dizilerini içeren, yaklaşık 159 nükleotid uzunluğunda bir RNA bileşenine sahiptir. Telomeraz, bu RNA’nın avuç içi (palm) bölgesinde yer alan ve yaklaşık 1.5 telomer tekrarına karşılık gelen 9 bazlık kalıp olarak kullanarak DNA’nın 3’ çıkıntısını uzatır. Bu süreçte telomeraz önce DNA’nın 3’ ucunda kendisine uygun olan bölgeye bağlanır; ardından 3’ ucunu kendi RNA kalıbına tamamlayıcı şekilde uzatır ve daha sonra telomer ucundan ayrılır. Uzama sırasında eklenen tekrar dizileri bir saç tokası (hairpin) yapısı oluşturacak biçimde kıvrılır ve karşılıklı guanin bazları arasında kurulan alışılmadık hidrojen bağları sayesinde bu yapı kararlı hale gelir. Bu süreç sonunda, RNA primeri uzaklaştırıldığında DNA polimeraz I’in dolduracağı boşluğa uygun bir serbest 3’ -OH ucu oluşturulmuş olur. Normal DNA replikasyonunda olduğu gibi, bu bölgeye önce primaz tarafından bir RNA primeri eklenir; ardından DNA polimeraz, primer ile 5’ uç arasında kalan boşluğu doldurarak tamamlar. Daha sonra oluşan saç tokası yapısı kırılarak ortadan kaldırılır. Son aşamada, 5’ uçta bulunan primer, 5’→3’ ekzonükleaz tarafından uzaklaştırılır ve böylece yeniden bir G zengini 3’ çıkıntı oluşturulur. Bu mekanizma sayesinde, replikasyon sırasında oluşabilecek olası DNA kayıpları telomeraz tarafından telafi edilmiş olur (Griffith ve ark., 1999; Hastie ve Allshire, 1989).

9. Telomerler ve Yaşlanma

Replikatif yaşlanma kavramı, Hyflick ve Moorhead’in kültüre alınmış insan fibroblastları üzerinde yaptığı çalışmalarla tanımlanmış ve normal somatik hücrelerin sınırlı sayıda bölünebildiği gösterilmiştir. Bu üst sınır “Hayflick Limiti” olarak adlandırılmakta ve hücrenin kronolojik yaşından ziyade toplam bölünme sayısına bağlı bir mitotik saat işlevi görmektedir. Olovnikov, DNA

replikasyonu sırasında kromozom uçlarında meydana gelen kaçınılmaz kısalmanın belirli bir eşiği aşmasıyla hücresel yaşlanma ve ölümün tetiklendiğini öne sürmüştür. Germ hattı hücrelerinde telomeraz aktivitesinin sürekli olması, bu hücrelerin yaşlanmadan nesiller boyunca aktarılabilmesini sağlar. Buna karşılık, çok hücreli organizmalarda somatik hücrelerin programlı yaşlanması, doku homeostazının korunması ve malign dönüşüm riskinin sınırlandırılması açısından evrimsel bir avantaj olarak değerlendirilmektedir. İnsan hücrelerinde yaşlanma iki ana evrede tanımlanır. M1 (senesens) **evresi**, telomerlerin kritik düzeye kadar kısalmasıyla tetiklenir ve CDK aktivitesinin baskılanmasına bağlı olarak hücre döngüsü G1 fazında durur. Bu aşamada hücre canlılığını koruma da bölünme yeteneğini yitirir. Telomer kısalması, hücresel yaşlanmanın temel biyolojik tetikleyicisidir ve DNA tamir mekanizmalarındaki bozukluklar bu süreci hızlandırarak erken yaşlanma fenotiplerine yol açabilir (Yılmaz Miroğlu ve ark., 2011). M2 (kriz) evresi, p53 ve Rb kontrol noktalarının devre dışı kalmasıyla senesensi aşan hücrelerde görülür. Telomeraz aktivitesinin yetersizliği telomer kısalmasını derinleştirir genomik instabiliteyi artırır ve çoğu hücre ölümle sonuçlanır. Telomerazın yeniden etkinleşmesi ise hücrelerin krizi aşarak ölümsüzleşmesine olanak tanır; bu durum birçok kanser hücresinin sınırsız proliferasyonunun moleküler temelini oluşturur (Yılmaz Miroğlu ve ark., 2011).

10. Telomeraz Aktivitesi ve Kanser İlişkisi

Kanser, hücrelerin proliferasyon sinyallerine kontrolsüz yanıt vermesi ve düzenli hücre döngüsünün bozulmasıyla karakterize bir hastalıktır (Macdonald ve ark., 2004). Bu süreçte hücrelerin sınırsız bölünme yeteneği kazanması, büyük oranda telomeraz enziminin aktivasyonu ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, benign tümörlerde telomer kısalmasının devam ettiğini, ancak metastatik ve agresif tümörlerde yüksek düzeyde telomeraz aktivitesinin bulunduğunu göstermektedir (Atlı ve Bozcuk, 2002).

10.1. Tanısal Bir Belirteç Olarak Telomeraz

TRAP yönteminin geliştirilmesiyle, kanser türlerinin %85'inden fazlasında telomeraz aktivitesi saptanmış ve bu enzimin hücrelerin ölümsüzleşmesinde temel faktör olduğu doğrulanmıştır (Kim ve ark., 1994). Günümüzde telomeraz, malign tümörlerin teşhisinde en yaygın başvurulanan biyobelirteçlerden biridir (Shay ve Wright, 1996). Ayrıca premalign dokularda saptanan aktivite oranları, yöntemin erken teşhis ve risk analizindeki potansiyelini de ortaya koymaktadır (Shay ve Wright, 1996).

10.2. Farklı Kanser Türlerinde Telomerazın Rolü

10.2.1. Kolorektal Kanserler: GIS epitellerindeki rejenerasyon hızına bağlı olarak telomeraz aktivitesi değişkenlik gösterse de, kolorektal karsinomların %93'ünde bu enzim pozitifdir. Crohn veya polipler gibi iyi huylu dokularda ise aktivite gözlenmez. (Zheng ve ark., 1997).

10.2.2. Beyin Tümörleri: Malign beyin tümörlerinin (Glioblastoma vb.) %81'inde telomeraz pozitifdir. Bu aktivitenin varlığı, hastanın yaşam süresinin daha kısa olabileceğine dair olumsuz bir prognostik gösterge kabul edilir (Nakatani ve ark., 1997).

10.2.3. Meme Kanseri: Kanseri dokuların %95'inde saptanırken, erken evrelerde dahi görülmesi bu enzimin tümör gelişiminin başlangıcında devreye girdiğini gösterir (Bednarek ve ark., 1997).

10.2.4. Mesane Kanseri: İdrar örneklerinden yapılan telomeraz analizleri, klasik sitolojik yöntemlere göre (özellikle düşük evreli tümörlerde) çok daha yüksek tanı hassasiyeti sunmaktadır (Kavalier ve ark., 1998; Yoshida ve ark., 1997).

10.2.5. Serviks Kanseri: HPV (özellikle E6 proteini) ile telomeraz aktivasyonu arasında doğrudan bir ilişki vardır. Lezyonların ciddiyeti arttıkça enzim aktivitesi de artış gösterir (Ma ve ark., 2000).

10.3. Hormonal Düzenleme ve Üreme Sistemi

Endometrium ve over dokularındaki telomeraz aktivitesi, hücresel proliferasyon kapasitesi ve steroid hormonlar tarafından regüle edilmektedir. Endometriumda enzim aktivitesi menstrüel siklusun fazlarına göre değişim gösterirken (Kyo ve ark., 1997), overlerde ise yaşla birlikte azalan folikül rezervine paralel olarak düşüş göstermektedir (Kinugawa ve ark., 2000). Bu bulgular, telomerazın sadece bir kanser belirtici değil, aynı zamanda doku homeostazının da bir parçası olduğunu kanıtlamaktadır.

11. Beslenme Alışkanlıkları, Telomer Yapısı ve Telomeraz Aktivitesi

Beslenme düzeni ve gıda seçimlerinin hücresel yaşlanmanın temel göstergeleri olan telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesi üzerinde belirleyici etkileri olduğu pek çok bilimsel çalışma ile ortaya konmuştur (Barcın Güzeldere, 2021). Özellikle sebze, meyve ve tam tahıl ağırlıklı diyetlerin kronik hastalık riskini ve inflamasyon belirteçlerini azalttığı bilinmektedir. Telomerler, yapısal olarak guanin nükleotitleri açısından zengin olmaları ve düşük iyonizasyon potansiyelleri nedeniyle oksidatif hasara karşı oldukça savunmasızdır; bu bağlamda besin öğelerinin antioksidan kapasiteleri telomer bütünlüğünün korunmasında kritik rol oynar.

11.1. Temel Besin Gruplarının Etkileri

Süt ve süt ürünleri: Süt ürünlerinin telomer üzerindeki etkisi yağ içeriğine göre değişkenlik göstermektedir 4029 postmenopozal kadının incelendiği bir çalışmada, tam yağlı süt ve peynir tüketiminin (kısa-orta zincirli yağ asitleri nedeniyle) telomer uzunluğu ile negatif ilişkili olduğu, ancak düşük yağlı ürünlerde bu ilişkinin görülmediği saptanmıştır (Song ve ark., 2013). Öte yandan, Lee ve ark. (2015) tarafından yürütülen geniş kapsamlı bir araştırmada, süt

ürünleri tüketimi ile telomer uzunluğu arasında pozitif bir korelasyon bildirilmiştir.

Tam Tahıllar, Kurubaklagiller ve Yağlı Tohumlar: Kurubaklagiller, içerdikleri folik asit ve izoflavonlar sayesinde DNA metilasyonunu destekleyerek telomer stabilitesini artırmaktadır (Lee ve ark., 2015). Yağlı tohumlar ise yüksek E vitamini içerikleriyle antioksidan koruma sağlar. Tahıllarda ise sonuçlar karmaşıktır, bazı çalışmalar yüksek tahıl tüketimini kısa telomerlerle ilişkilendirirken (Gu ve ark., 2015), posa içeriği yüksek tam tahılların antiinflatuar etkileri sayesinde koruyucu olduğu bildirilmiştir (Cassidy ve ark., 2010).

Sebze ve Meyveler: Yüksek meyve ve sebze tüketimi, özellikle yüksek beta-karoten ve antioksidan kapasiteleri sayesinde daha uzun telomerlerle ilişkilendirilmiştir (Gong ve ark., 2018; Marcon ve ark., 2012). Finlandiya’da yapılan bir kohort çalışmasında bu olumlu ilişkinin kadınlarda daha belirgin olduğu ve düşük C-reaktif protein seviyeleriyle bağlantılı olduğu saptanmıştır (Tiainen ve ark., 2012).

Et ve Et Ürünleri: İşlenmiş et tüketimi telomer sağlığı üzerinde en olumsuz etkiye sahip gıdaların başında gelmektedir. Günlük bir porsiyon işlenmiş et tüketiminin telomer uzunluğunun 0.07 birim kısalttığı (Nettleton ve ark., 2008) ve bu etkinin doymuş yağlar ile nitrat/nitrit gibi katkı maddelerinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Ayrıca, işlenmiş etlerin içerdiği ileri glikasyon son ürünlerin (AGEs) oksidatif stresi tetikleyerek telomer kısalmasını hızlandırdığı ileri sürülmüştür (Lee ve ark., 2015).

Balık ve Omega-3: Balık tüketimine dair veriler heterojenlik gösterse de, n-3 (Omega-3) yağ asidi takviyesinin n6/n3 oranını düşürerek telomerleri yaklaşık 20 baz çifti uzatabildiği (Kiecolt-Glaser ve ark., 2013) ve koroner kalp hastalarında telomer kaybını yavaşlattığı bildirilmiştir (Farzaneh-Far ve ark., 2010).

11.2. Vitaminlerin Telomer Dinamiğindeki Rolü

Vitaminlerin, DNA sentezi ve metilasyon süreçlerindeki işlevleriyle telomerlerin korunmasında temel taşlardır.

Folat ve B12: Folat, pürin sentezi ve DNA metilasyonu için elzemdir; eksikliği doğrudan DNA hasarına yol açar. Diyetle yüksek folat alımı, özellikle multivitamin kullanmayan kadınlarda uzun telomerlerle ilişkilidir (Xu ve ark., 2009). Benzer şekilde, B12 vitamininin nükleotid sentezi ve antioksidan kapasitesi sayesinde telomer uzunluğunu olumlu yönde etkilediği saptanmıştır (Tucker, 2019; Xu ve ark., 2009).

C ve E Vitaminleri: Güçlü antioksidanlar olan C ve E vitaminlerinin, hücrel redoks dengesini iyileştirerek yaşa bağlı telomer kısalmasını yavaşlattığı

hücre kültürü ve kohort çalışmalarında gösterilmiştir (Furumoto ve ark., 1998; Sen ve ark., 2014). Ancak, yüksek doz alfa-tokoferol alımının gama-tokoferol düzeylerini baskılayarak beklenmedik şekilde telomer kısalmasına yol açabileceğine dair bulgular mevcuttur (Tucker, 2019).

12. Sonuç

Telomerler, kromozom uçlarında sağladıkları koruyucu yapı sayesinde genom bütünlüğü ve hücresel stabilite için vazgeçilmez bir unsurdur. Her hücre bölünmesinde kademeli olarak kısalan telomerler, kritik bir eşik seviyesine ulaştığında hücresel yaşlanmayı ve proliferasyonun durmasını tetikler. Bu nedenle telomer uzunluğu, hem bireysel hücre düzeyinde hem de organizma genelinde yaşlanmanın önemli biyolojik belirteçlerinden biridir. Telomeraz enzimi, telomer kaybını telafi eden temel mekanizma olarak özellikle germ hattında, kök hücrelerde ve bazı proliferatif dokularda işlev görmektedir; ancak somatik hücrelerde baskılanmış olması, yaşlanma süreçlerinin doğal bir parçası olarak değerlendirilmektedir. Telomer homeostazının bozulması yalnızca yaşlanmayı hızlandırmakla kalmayıp, aynı zamanda genomik instabiliteyi artırarak kanser gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Nitekim telomerazın yeniden aktivasyonu veya alternatif telomer uzatma yollarının devreye girmesi, tümör hücrelerine ölümsüzlük kazandıran başlıca mekanizmalardan biridir. Bu nedenle telomer ve telomeraza yönelik terapötik stratejiler, kanser biyolojisi açısından önemli araştırma alanları arasında yer almaktadır. Beslenmenin telomer uzunluğu üzerine etkilerine ilişkin çalışmalar, oksidatif stresin azaltılması ve DNA bütünlüğünün korunması yoluyla bazı mikro besin öğelerinin telomer sağlığını desteklediğini göstermektedir. Folat ve B12 vitamininin güçlü nükleotid sentezi ve metilasyon döngüsündeki rolleri; C ve E vitamininin güçlü antioksidan özellikleri telomer bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunmaktadır. Bu bulgular, yaşam tarzı faktörlerinin ve beslenmenin yaşlanma süreçlerinde ne denli önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Telomer ve telomeraz biyolojisi, hücresel yaşlanmanın, dejeneratif hastalıkların ve yaşam tarzı faktörlerinin moleküler düzeyde anlaşılmasında merkezi bir konumdadır. Bu alanda yapılacak yeni çalışmaların yaşlanmayı geciktirme, hastalık riskini azaltma ve hedefe yönelik tedavi geliştirme açısından önemli katkılar sağlayacağı açıktır.

Kaynakça

- Artandi, S. E., & DePinho, R. A. (2009). Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis*, 31(1), 9–18.
- Atlı, K., & Bozcuk, A. N. (2002). Telomerler ve hücrel yaşlanma. *Turkish Journal of Geriatrics (Geriatry)*, 5(3), 111–114.
- Bachor, C., Bachor, O. A., & Boukamp, P. (1999). Telomerase is active in normal gastrointestinal mucosa and not up-regulated in precancerous lesions. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 125, 453–460.
- Barcın Güzeldere, H. K. (2021). *Yaşlanmada beslenme alışkanlığı ile telomer uzunluğu ve adrenomedullin düzeyleri arasındaki ilişki* (Doktora tezi). İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul.
- Bednarek, A. K., Sahin, A., Brenner, A. J., et al. (1997). Analysis of telomerase activity levels in breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 3, 11–16.
- Bernadotte, A., Mikhelson, V. M., & Spivak, I. M. (2016). Markers of cellular senescence. *Aging (Albany NY)*, 8(1), 3–12.
- Blackburn, E. H. (1991). Structure and function of telomeres. *Nature*, 350, 569–573.
- Blackburn, E. H. (1992). Telomerases. *Annual Review of Biochemistry*, 61, 113–129.
- Blackburn, E. H., & Gall, J. G. (1978). A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in *Tetrahymena*. *Journal of Molecular Biology*, 120(1), 33–53.
- Blasco, M. A. (2005). Telomeres and human disease. *Nature Reviews Genetics*, 6(8), 611–622.
- Bryan, T. M., & Cech, T. R. (1999). Telomerase and maintenance of chromosome ends. *Current Opinion in Genetics & Development*, 11, 318–324.
- Cassidy, A., De Vivo, I., Liu, Y., et al. (2010). Associations between diet and telomere length. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), 1273–1280.
- Corina, A., Rangel-Zúñiga, O. A., et al. (2019). Low vitamin E intake and telomere length. *Journals of Gerontology: Series A*, 74(6), 770–777.
- de Lange, T. (2009). How telomeres solve the end-protection problem. *Science*, 326(5955), 948–952.
- de Magalhães, J. P., & Passos, J. F. (2018). Stress, cell senescence and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 170, 2–9.
- Demirsoy, A. (1998). Yaşlanmanın ve ölümün evrimsel öyküsü. *Turkish Journal of Geriatrics*, 1(1), 1–12.
- Dikmen, G., & Doğan, P. (2003). Telomeraz ve kanser. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 23, 334–341.

- Farzaneh-Far, R., Lin, J., Epel, E. S., et al. (2010). Marine omega-3 fatty acids and telomere length. *JAMA*, 303(3), 250–257.
- Furumoto, K., Inoue, E., et al. (1998). Age-dependent telomere shortening. *Life Sciences*, 63(11), 935–948.
- Gong, Y., Tian, G., et al. (2018). Higher adherence to vegetable-rich diet and telomere length. *Clinical Nutrition*, 37(4), 1232–1237.
- Greider, C. W. (1999). Telomeres do D-loop–T-loop. *Cell*, 97, 419–422.
- Greider, C. W., & Blackburn, E. H. (1989). A telomeric sequence in *Tetrahymena*. *Nature*, 337, 331–337.
- Griffith, J. D., Corneau, L., et al. (1999). Mammalian telomeres are in a large duplex loop. *Cell*, 97, 503–514.
- Gu, Y., Honig, L. S., et al. (2015). Mediterranean diet and telomere length. *Age*, 37(2), 1–13.
- Güneş, H. V. (2003). Moleküler hücre biyolojisi. Osmangazi Üniversitesi.
- Hastie, N. D., & Allshire, R. C. (1989). Human telomeres. *Trends in Genetics*, 5(10), 326–330.
- Heller-Uszyńska, K., Schnippenkoetter, W., & Kilian, A. (2002). Cloning and characterization of plant telomeric repeats. *The Plant Journal*, 31(1), 75–86.
- Holt, S. E., Wright, W. E., & Shay, J. W. (1997). Regulation of telomerase activity. *European Journal of Cancer*, 33, 761–766.
- Kanaya, T., Ishikawa, H., et al. (1996). Telomerase in gynecological tumors. *Clinical Cancer Research*, 12, 2023–2028.
- Kavalier, E., Landman, J., Chang, Y., et al. (1998). Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. *Cancer*, 82, 708–714.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Epel, E. S., et al. (2013). Omega-3 fatty acid Brain, Behavior, and Immunity, 28, 16–24.
- Kim, N. W., Piatyszek, M. A., et al. (1994). Human telomerase activity and cancer. *Science*, 266, 2011–2015.
- Kinugawa, C., Murakami, T., et al. (2000). Telomerase activity in ovaries. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 190, 231–238.
- Klug, W. S., & Cummings, M. R. (2002). Genetik kavramlar. Palme Yayıncılık.
- Kyo, S., Takakuro, M., et al. (1997). Telomerase in endometrium. *Cancer Research*, 57, 610–614.
- Lee, J. Y., Jun, N. R., et al. (2015). Dietary patterns and telomere length. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69, 1048–1052.

- Lewis, R. (2007). Human genetics (8th ed.). McGraw-Hill.
- Linger, J., & Cech, T. R. (1998). Telomerase and chromosome end maintenance. *Current Opinion in Genetics & Development*, 8, 226–232.
- Ma, Y. Y., Wei, S. J., Lin, Y. C., et al. (2000). PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene*, 19, 2739–2744.
- Macdonald, F., Ford, C. H. J., & Casson, A. G. (2004). Molecular biology of cancer. BIOS Scientific.
- Makarov, V. L., Hirose, Y., & Langmore, J. P. (1997). Long G tail. *Cell*, 88, 657–666.
- Marcon, F., Siniscalchi, E., et al. (2012). Diet-related telomere shortening. *Mutagenesis*, 27(1), 49–57.
- McClintock, B. (1938). The behavior in successive nuclear divisions of a chromosome broken at meiosis. *Genetics*, 23, 315–376.
- Mitton-Fry, R. M., Anderson, E. M., et al. (2004). Structural basis for Cdc13 recognition. *Journal of Molecular Biology*, 338, 241–255.
- Morin, G. B. (1997). Telomere control of lifespan. *Experimental Gerontology*, 32, 375–382.
- Muller, H. J. (1938). The re-making of chromosomes. *Collecting Net*, 13, 182–198.
- Murray, A. (1990). All's well that ends well. *Nature*, 347, 797–798.
- Nakatani, K., Yoshimi, N., et al. (1997). Telomerase in brain tumors. *Cancer*, 80, 471–476.
- Nelson, A. D. L., & Shippen, D. E. (2012). Surprises from the chromosome front. *Cold Spring Harbor Symposia*, 77, 7–15.
- Nelson, A. D. L., Beilstein, M. A., & Shippen, D. E. (2014). Plant telomeres. In *Molecular Biology* (Vol. 2).
- Nettleton, J. A., Diez-Roux, A., et al. (2008). Dietary patterns and telomere length. *American Journal of Clinical Nutrition*, 88, 1405–1412.
- Nugent, C. I., & Lundblad, V. (1998). The telomerase reverse transcriptase: Components and regulation. *Genes & Development*, 12, 1073–1085.
- Oguchi, K., Tamura, K., & Takahashi, H. (2004). *Oryza sativa* telomerase. *Gene*, 342(1), 57–66.
- Olovnikov, A. M. (1971). Principle of marginotomy. *Journal of Theoretical Biology*, 41, 181–190.
- Olovnikov, A. M. (1973). A theory of marginotomy. *Journal of Theoretical Biology*, 41, 181–190.

- Olsson, M., Wapstra, E., & Friesen, C. (2018). Ectothermic telomeres. *Proceedings B*, 373, 20160449.
- Palm, W., & de Lange, T. (2008). How shelterin protects telomeres. *Annual Review of Genetics*, 42, 301–334.
- Pickett, H. A., Cesare, A. J., et al. (2009). t-circles mechanism. *EMBO Journal*, 28(7), 799–809.
- Prescott, J. C., & Blackburn, E. H. (1999). Telomerase: Dr Jekyll or Mr Hyde? *Current Opinion in Genetics & Development*, 9, 368–373.
- Qulton, R. J., & Harrington, L. (2000). Telomeres and cancer. *Current Opinion in Oncology*, 12, 74–81.
- Ren, S., Mandadi, K. K., et al. (2007). Regulation of telomerase in Arabidopsis. *Plant Cell*, 19(1), 23–31.
- Riha, K., McKnight, T. D., et al. (2001). Plant responses to telomere dysfunction. *Science*, 291, 1797–1800.
- Sen, A., Marsche, G., et al. (2014). Plasma lutein *Journal of the American Geriatrics Society*, 62, 222–229.
- Shay, J. W., & Wright, W. E. (1996). Telomerase in human cancer. *Current Opinion in Oncology*, 8, 66–71.
- Shay, J. W., & Wright, W. E. (2006). Telomerase therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5, 577–584.
- Song, Y., You, N.-C. Y., et al. (2013). Saturated fatty acids and telomeres. *Journal of Nutrition*, 143, 907–914.
- Teixeira, M. T., Arnerić, M., et al. (2004). Telomere length homeostasis. *Cell*, 117, 323–335.
- Tiainen, A.-M., Männistö, S., et al. (2012). Leukocyte telomere length. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66, 1290–1294.
- Tucker, L. A. (2019). Serum folate, B12 and telomeres. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019.
- Watson, J. (1972). Konkatemerik T7DNA'nın kökeni. *Nature New Biology*, 239, 197–201.
- Watson, J. M., & Riha, K. (2011). Telomeres and plants. *Gerontology*, 57, 129–136.
- Xu, Q., Parks, C. G., et al. (2009). Multivitamin use and telomere length. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 1857–1863.
- Yılmaz Miroğlu, Y., Diraman, E., & Eren, Z. (2011). Telomer ve telomeraz. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 4(2), 41–48.

- Yoshida, K., Sugino, T., Tahara, H., Woodman, A., Bolodeoku, J., & Nargund, V. (1997). Telomerase activity in bladder carcinoma and its implication for noninvasive diagnosis by detection of exfoliated cancer cells in urine. *Cancer*, 79, 362–369.
- Zhang, P., Dilley, C., & Mattson, M. P. (2007). DNA damage responses. *Neuroscience*, 145, 1439–1448.
- Zheng, P.-S., Iwasaka, T., Yamasaki, F., et al. (1997). Telomerase activity in gynecologic tumors. *Gynecologic Oncology*, 64, 171–175.

BÖLÜM 56

İklim Değişikliğinin Vektör Keneler Üzerindeki Etkisi

Ayşe Karakuş¹ & Vural Denizhan²

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı
65080 Van, Türkiye, Orcid:0000000271518777

² Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı
65080 Van, Türkiye, , Orcid:0000000205319550

İklim Değişikliği Hükümetlerarası Paneli (IPCC), yüksek güven düzeyiyle, iklim değişikliğinin dünya genelinde sağlık tehditlerini artıracaklarını öngörmektedir (IPCC, 2014). Bu öngörü, pek çok enfeksiyöz etkenin yaşam döngüsünün iklimle yakından ilişkili olduğu gerçeğiyle de desteklenmektedir (Vora, 2008; IPCC, 2014; Altizer ve ark., 2013; Caminade ve ark., 2019; Price ve ark., 2019). Sıcaklık, yağış ve nemdeki değişimlerin bulaşıcı hastalıkların dağılımı ve transmisyon dinamikleri üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Siraj ve ark., 2014; Anwar ve ark., 2019; Ryan ve ark., 2019; Messina ve ark., 2019). Bununla birlikte, iklim değişikliğinin enfeksiyon hastalıklarının bulaşması üzerindeki etkinin büyüklüğü, yönü ve şiddeti hâlâ tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (Altizer ve ark., 2016; Price ve ark., 2019; Anwar ve ark., 2019). Bilimsel bir alandaki mevcut bilgi birikiminin geliştirilmesi ve araştırmalardaki eksikliklerin belirlenebilmesi için yapılan çalışmaların sentezlenmesi ise kritik bir gereklilik olarak değerlendirilmektedir (Peterson ve ark., 2017).

İklim değişikliği, içinde yaşadığımız çevreyi ve yaşam biçimlerimizi önemli ölçüde dönüştürmektedir. Örneğin, küresel ısınmaya bağlı olarak artan sıcaklıklar, ilerleyen yıllarda daha da büyümesi beklenen klima pazarını hızla genişletmektedir. Ancak klima kullanımındaki bu hızlı artış ve yükselen sıcaklıklara karşılık fosil yakıt tüketiminin artması, sera gazı emisyonlarının yükselmesine ve dolayısıyla küresel ısınmanın daha da şiddetlenmesine neden olabilmektedir. Nitekim kloroflorokarbonların (CFC'ler) ozon tabakasının incelmesinde önemli bir paya sahip olduğunun anlaşılmasının ardından, bu maddeler önce hidrokloroflorokarbonlarla (HCFC'ler), daha sonra ise hidroflorokarbonlarla (HFC'ler) değiştirilmiştir. HFC'ler ozon tabakasına zarar vermemekle birlikte, güçlü birer sera gazı niteliği taşımakta ve küresel ısınmaya önemli ölçüde katkı sağlayabilmektedir (Dahl, 2013). Dolayısıyla ozon tabakasındaki hasarı azaltmak için geliştirilen çözüm, bu kez sera gazı etkisinin artmasına zemin hazırlamıştır (Van de Vuurst ve Escobar, 2020).

Bilim insanları uzun süredir iklim değişikliğine bağlı olarak enfeksiyon hastalıklarının geniş ölçekli yanıtlarını öngörmeye çalışmaktadır. Bunun temel nedeni, özellikle vektör kaynaklı hastalıkların bulaş döngülerinin pek çok bileşeninin iklimle yakından ilişkili olmasıdır (Harvell ve ark., 2002; Altizer ve ark., 2013). Örneğin, keneler gibi kan emen birçok artropod yaşam döngülerinin büyük bölümünü çevrede geçirir ve gelişimleri, hayatta kalmaları ile popülasyon dinamikleri; konak mevcudiyeti, bitki örtüsü yapısı ve iklim gibi çeşitli çevresel faktörlere bağlıdır (Randolph, 2009; Dantas-Torres, 2010). İklim değişikliği, kene türlerinin coğrafi dağılımını ve popülasyon yoğunluğunu etkileyebileceği gibi, bu artropodların taşıdığı patojenlerin insanlara bulaşma riskini de artırabilir (Léger ve ark., 2013). Bu nedenle iklim temelli ekolojik değişikliklerin, kene kaynaklı hastalık yükü üzerinde belirleyici bir rol oynaması beklenmektedir (Dantas-Torres, 2015).

1.KENELER

Dış çevreyle etkileşim hâlindeki tüm organizmalar, popülasyonlarının hayatta kalabileceği iklimsel koşulları tanımlayan kendilerine özgü bir iklim örtüsü içinde varlık gösterir. Bazı kene türleri oldukça dar bir iklim örtüsüne sahiptir ve yalnızca belirli iklimsel koşullar altında gelişebilir. Bu durum, söz konusu türlerin coğrafi dağılımının sınırlı olması ve iklim koşullarındaki değişimlerden, geniş dağılımlı türlere kıyasla çok daha fazla etkilenmeleri anlamına gelir. Buna karşılık, geniş bir iklim ve coğrafi dağılım gösteren türler de bulunmaktadır (MacLeod, 1936). Yaklaşık 800 türü kapsayan bu kene grubu; 650 türle temsil edilen sert keneler (Ixodidae) ve 150 türden oluşan yumuşak keneler (Argasidae) olup çoğunlukla belirli konak türlerine yönelik yüksek düzeyde konak özgüllüğü ve ekolojik adaptasyon göstermektedir. Örneğin, kum kırlangıçlarının yuva tünellerinin bulunduğu kum yamaçlarında yaşayan *Ixodes lividus*, kum kırlangıcıyla oldukça özgül bir konak ilişkisi sergiler.

Bununla birlikte, kene türlerinin büyük bir kısmı yeterince araştırılmadığından, iklim değişikliğinin bu türlerin coğrafi dağılımı ile taşıdıkları patojenler üzerindeki olası etkilerini bütüncül ve güvenilir bir biçimde değerlendirmek çoğu durumda mümkün olamamaktadır. Bu nedenle mevcut literatür, büyük ölçüde en iyi çalışılmış olan ve yaygın kene kaynaklı patojenlerin bulaşmasında önemli rol oynayan türlere dayanmaktadır. Ayrıca iklim değişikliğinin etkilerine ilişkin çalışmaların büyük bölümü Kuzey Amerika ve Avrupa'dan bildirilmektedir.

Yoğunluk, yaygınlık ve hastalık bulaşına katkı açısından en kritik türler arasında; Avrupa genelinde *Ixodes ricinus*, Sibirya ve Asya'da *Dermacentor reticulatus* ve *Ixodes persulcatus*, Kuzey Amerika'nın doğu yarısında *Ixodes scapularis*, Quebec'te *Ixodes cookei*, Amerika kıtasında *Dermacentor andersoni*, Güney Amerika'da baskın *Amblyomma* türleri [özellikle *A. neumanni*, *A. cajennense*, *A. trieste*, *A. ovale* ve *A. aureolatum*] ile Avustralya'da felç yapan *Ixodes holocyclus* yer almaktadır (Guglielmone ve ark., 2006; Gilbert, 2021). Örneğin, *I. ricinus*'un Avrupa Alpleri'nde deniz seviyesinden 1.500 metreye kadar görülebilmesi, bu türün oldukça geniş bir iklim örtüsüne sahip olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, bir diğer genelci tür olan *I. scapularis*'in dağılımının, Amerika Birleşik Devletleri'nin doğu yarısının büyük bölümü ile Kanada'ya kadar uzandığı bildirilmektedir (Eisen ve ark., 2019).

Bu gibi türlerde iklim değişikliğinin en belirgin etkileri, çoğunlukla dağılım aralığının kuzey veya yüksek rakımlı uç noktalarında ortaya çıkması beklenen genişleme ya da daralmalar şeklinde görülür. Geniş iklim örtüsüne ve geniş coğrafi dağılıma sahip türler, yerel iklimlere ve farklı konak topluluklarına uyum sağlayabilmiş olmaları nedeniyle mevcut iklim değişikliklerine karşı daha yüksek düzeyde esneklik gösterebilirler. *I. ricinus* ve *I. scapularis* gibi genelci keneler, iklim değişikliğine bağlı olarak yeni bölgelere kayma potansiyeline sahip olup bu

süreçte yeni konak türlerini de kullanabilmektedir. Örneğin, *Cervus elaphus* (kızıl geyik) veya *Odocoileus virginianus* (beyaz kuyruklu geyik) yerine *Rangifer tarandus* (ren geyiği/karibu) gibi türleri konak olarak kullanabilecek uyarlanabilirliğe sahiptirler (Gilbert ve ark., 2014; Gilbert, 2021).

Keneler, örümcekler ve akarlarla akraba olan Acari takımının üyeleridir ve hem insanlarda hem de hayvanlarda hastalık yapan patojenleri taşıma kapasitesi bakımından, tüm diğer omurgasız vektörlerden daha fazla sayıda hastalık etkenini aktarmaları nedeniyle küresel ölçekte büyük öneme sahiptir (Jongejan ve Uilenberg, 2004; Colwell ve ark., 2011; Pfaffle ve ark., 2013). Bu patojenlerin birçoğu ciddi sağlık, refah ve ekonomik sonuçlara yol açmaktadır. Örneğin, *Borrelia burgdorferi sensu lato* kompleksinin neden olduğu Lyme borreliosis, Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'nın ılıman bölgelerinde görülen ve Kuzey Yarımküre'de en yaygın vektör kaynaklı hastalık olarak kabul edilmektedir. Diğer *Borrelia* türleri ise birçok tropikal ve subtropikal bölgede, ayrıca Kuzey Amerika'nın bazı kısımlarında, tedavi edilmediğinde mortalitesi yaklaşık %10'a kadar çıkabilen tekrarlayan ateş tablolarına neden olmaktadır. Benzer şekilde, Avrupa'nın büyük bölümü ile Asya'da endemik olan kene kaynaklı ensefalit (TBE) virüs kompleksi de yaklaşık %10'a varan mortalite oranlarıyla ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (Dobler ve ark., 2012). *Rickettsia* türlerinin geniş çeşitliliği, Kanada'dan Brezilya'ya uzanan Amerika kıtası boyunca, Asya'da, Afrika'da, Akdeniz havzasında ve tropikal Kuzeydoğu Avustralya'da benekli ateşlere neden olmaktadır. Diğer önemli kene kaynaklı hastalıklar arasında babesiosis, bartonellozis, çeşitli ehrlichiosis ve anaplasmosisler; dünya genelinde yaygın olan *Coxiella burnetii* kaynaklı Q ateşi; Avrupa, Japonya, Kuzey Amerika ve eski Sovyetler Birliği'nde görülen *Francisella tularensis* kaynaklı tularemi; %10–50 arasında mortaliteye neden olabilen Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi (Ergonul, 2006; Vorou, 2016) ve Doğu Asya'da görülen Banyangvirus (SFTS) bulunmaktadır. Keneler küresel ölçekte son derece geniş bir yayılım gösterir; hatta Antarktika'da bile bulunurlar. Örneğin, deniz kuşu kenesi *Ixodes uriae* bu bölgedeki türlerden biridir (Benoit ve ark., 2007).

2.İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNİN BAZI KENE TÜRLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Güncel tahminlere göre küresel iklim, sanayi öncesi dönemden (1850–1900) bu yana ortalama 1°C ısınmıştır ve sıcaklıkların 2081–2100 döneminde 1.5–2°C artması beklenmektedir. Bununla birlikte iklim değişikliği küresel ölçekte homojen değildir; örneğin, karalar üzerindeki ısınma okyanuslara kıyasla daha fazladır ve özellikle Arktik bölgelerde sıcaklık artışlarının diğer tüm bölgelerden çok daha yüksek olacağı öngörülmektedir (IPCC, 2019). Değişen tek parametre sıcaklık değildir; yağış rejimleri de önemli ölçüde değişmekte, bazı bölgelerde daha fazla yağış ve ekstrem hava olayları (şiddetli fırtınalar, taşkınlar) görülürken, kurak bölgelerde daha sık ve uzun süreli kuraklıklar yaşanmaktadır.

Keneler, yaşam döngülerinin büyük bir bölümünü konak dışında sürdürdüklerinden abiyotik çevresel faktörlere doğrudan maruz kalmakta ve dolayısıyla iklim değişikliğine bağlı tüm çevresel parametrelerin etkilerine yüksek derecede açıklık göstermektedir. Örneğin, *Ixodes ricinus* üzerinde yapılan çalışmalar, daha sıcak sıcaklıkların yumurtlama hızını, yumurta gelişim süresini ve evreler arası (interstadial) gelişim oranlarını artırdığını göstermektedir (MacLeod, 1935; Li ve ark., 2016; Randolph ve ark., 2022). DeneySEL veriler, sıcaklık arttıkça *I. ricinus* popülasyonunun daha büyük bir bölümünün aktif hâle geldiğini ortaya koymaktadır (Gilbert ve ark., 2014). Ayrıca doygunluk açığı (saturation deficit), yani sıcaklık ve bağıl nemin birlikte belirlediği havanın kurutma gücü, *I. ricinus* aktivitesi üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir (Perret ve ark., 2000; Randolph, 2004).

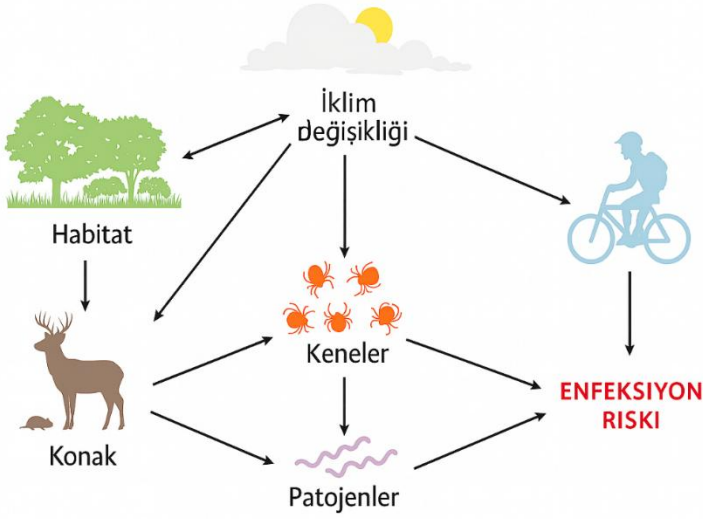
Dolayısıyla *I. ricinus* ile benzer çevresel gereksinimlere sahip türlerde, iklim örtüsünün soğuk sınırlarını, yaşam döngüsünün yavaşlamasına ve aktivitenin azalmasına neden olan düşük sıcaklıklar belirlemektedir. Daha yüksek rakım ve enlemlerde kış döneminde artan mortalite de bu sınırın oluşumunda rol oynar; nitekim *I. ricinus* -15°C'nin altındaki sıcaklıklarda uzun süre hayatta kalamamaktadır. Daha güneyde ise ısınan iklim, yaşam döngüsü hızını ve aktiviteyi artırarak kenelerin avantajına olsa da, sıcaklıkların 30°C'nin üzerine çıkması (yüksek bağıl nem %80'in üzerinde olsa bile) mortaliteyi önemli ölçüde artırır. Bu durum, türün güney dağılım sınırını belirleyen temel faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir (MacLeod, 1935).

Kene bolluğundaki artış da patojen bulaşma riskini doğrudan etkiler. Daha yüksek yoğunluklarda, bir konağın enfeksiyöz döneminde daha fazla sayıda kenenin beslenmesi ve enfeksiyonu edinmesi muhtemeldir; bu durum genel bulaşma oranlarını artırabilir. İklim parametrelerinin yalnızca gelişim, yumurtlama, verimlilik, mortalite ve aktiviteyi etkilemesi değil, aynı zamanda farklı kene evrelerinin (larva, nimf, ergin) mevsimsel fenolojisini değiştirmesi de hastalık dinamikleri açısından kritik öneme sahiptir. Örneğin, TBE virüsünde olduğu gibi, patojenin sistemik olmayan eş-beslenme (co-feeding) yoluyla bulaşabilmesi için enfekte nimfler ile enfekte olmamış larvaların aynı dönemde konak üzerinde beslenmesi gerekmektedir (Labuda ve ark., 1993). Dolayısıyla larva ve nimflerin mevsimsel zirvelerinin çakışması, enfekte larva sayısını artırabilir. Bu sezonluk kaymaların iklim değişikliğiyle ortaya çıkması, hastalık bulaş potansiyelinin önemli ölçüde değişmesine yol açabilir (Randolph ve Rogers, 2000).

İklim değişikliğinin keneler ve kene kaynaklı enfeksiyonlar üzerindeki etkisine ilişkin en çarpıcı kanıtlardan biri Kanada'dan elde edilmiştir. 1990 öncesinde, insanlarda kene kaynaklı patojenlerle enfeksiyonlar oldukça nadir görülmekteydi ve Powassan ensefaliti, tularemi, tekrarlayan ateş (relapsing fever), Rocky Mountain benekli ateşi ve Colorado kene ateşi gibi sınırlı

hastalıklarla ilişkilendirilmekteydi (Bouchard ve ark., 2019). Ancak 1990'lı yılların başında *Ixodes scapularis*'in Amerika Birleşik Devletleri'nin kuzeydoğusundan Kanada'nın güneydoğusuna doğru yayılım göstermesiyle tablo önemli ölçüde değişmiştir. Bu yayılımı izleyen süreçte Lyme borreliyozu, Kanada'nın birçok eyaletinde endemik hâle gelmiştir. Lyme borreliyozunun insidansındaki artış ve vektörün coğrafi dağılımının ABD'den Kanada'ya doğru genişlemesinin halk sağlığı açısından risk oluşturduğu anlaşıncaya, ülke çapında kene taraması başlatılmıştır. Bu tarama çalışmaları, kene türlerinin yayılımı ve hastalık ortaya çıkışı hakkında 30 yıllık veri sağlayarak Kanada'daki kene ekolojisinin dönüşümünü ortaya koymuştur (Guillot ve ark., 2020). Ayrıca bazı yerli kene türlerinin de tarihsel olarak bilinen dağılımlarının ötesine yayıldığı bildirilmiştir (Dergousoff ve ark., 2013; Gasmi ve ark., 2018). Kene türlerinin kuzeye doğru bu genişlemesi, Kanada'da küresel ortalamanın yaklaşık iki katı hızda gerçekleşen iklim ısınmasıyla paralellik göstermektedir. Artan sıcaklıklar; daha uzun süren sıcak dönemlere, daha hafif geçen kışlara, daha uzun bitki büyüme sezonlarına ve kar ile buzla kaplı günlerin azalmasına yol açmış; bu durum ise kene gelişimi için son derece elverişli koşullar yaratmıştır (Bush ve Lemmen, 2019). Yirmi yıllık tarama verileri kullanılarak yapılan analizler, *I. scapularis*'in en hızlı yayılımını en sıcak yıllarda gerçekleştirdiğini ve diğer ekolojik veya çevresel faktörlerden bağımsız olarak sıcaklığın yayılım hızını belirgin şekilde artırdığını göstermiştir (Leighton ve ark., 2012). Bu bulgular, artan sıcaklıkların vektör kene popülasyonlarının ortaya çıkışını desteklediğini gösteren önemli kanıtlar olarak IPCC raporlarında da yer almıştır (Cramer ve ark., 2014).

İklim değişikliği doğrudan kene demografisini etkilemediği durumlarda bile, habitat yapısı, konak bolluğu ve konak topluluk kompozisyonu üzerinde dolaylı etkiler oluşturarak kene yoğunluğu ve patojen prevalansını değiştirebilir Habitat değişikliği, arazi kullanımındaki dönüşümler veya konak popülasyonlarındaki artış-azalışlar ile hastalık insidansı arasındaki ilişkileri belirlemek çoğu zaman mümkündür. Ancak bu dolaylı etkilerin nihai belirleyicisinin iklim olup olmadığını ve iklim etkisinin diğer çevresel veya antropojenik etkenlerden ne ölçüde daha baskın olduğunu ortaya koymak oldukça güç olabilir (Gilbert, 2021). (Şekil 1).



Şekil 1. İklim değişikliği, kenelerin biyolojisi ve ekolojisini hem doğrudan (gelişim, üreme ve mortalite üzerindeki etkiler), habitat ve konak topluluklarındaki değişimler (Gilbert, 2021).

2.1. *Ixodes ricinus*

Ixodes ricinus'un kuzeydeki dağılım sınırının temel belirleyicisinin iklim olduğu kabul edilmektedir (Jaenson ve ark., 1994). Tür, kışa uyum sağladığında oldukça yüksek soğuk dayanıklılığı gösterebilmekte ve 24 saat boyunca -14.4°C ile -18.9°C arasındaki sıcaklıklara dayanabilmektedir. Bununla birlikte soğğun etkisi birikimsel olduğundan, yalnızca -10°C 'de 30 günlük bir maruziyet bile aç nimflerin ve diapozda bulunan kan emmiş larva ile nimflerin büyük bir kısmı için ölümcül olmaktadır (Dautel ve Knülle, 1997). Özellikle gömlek değiştirme dönemindeki *I. ricinus* bireyleri soğuğa daha duyarlıdır. Yaz sıcaklıkları $7-10^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde yeterince uzun süre devam etmezse, bu bireyler sonbahardan önce gelişimlerini tamamlayamaz ve ılımlı donlarda dahi hayatta kalamazlar (Campbell, 1948; Kahl, 1989).

Türün yaşam döngüsünü daha iyi anlamak için derece-gün modelleri geliştirilmiş olup *I. ricinus* biyolojisine yönelik değerli bilgiler sağlamıştır (Gardiner ve ark., 1981; Gardiner ve Gray, 1986). Ancak türün kuzey dağılım sınırını açıklamak için kış biyolojisine ilişkin daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Gray ve ark., 2009).

İsveç'te *I. ricinus*'un (ve bazı diğer flora-fauna türlerinin) kuzey dağılım sınırı, 1980'lerin sonlarında belirginleşen iklim değişikliklerinin ardından kuzeye doğru kaymıştır (Tälleklint ve Jaenson, 1998). Türün geçmişteki dağılımı 61°K enleminin altında sınırlıyken (Jaenson ve ark., 1994), günümüzde Baltık Denizi kıyıları boyunca 66°K 'ya kadar uzanan bölgelerde ve kuzeyin büyük göl ile nehir

vadilerinde kalıcı popülasyonlar oluşturduğu bildirilmektedir. Bu değişimin, artan derece-gün sayıları ve kenelerin yaşam ile gelişim için gerekli sıcaklıkların daha uzun dönemlerde sağlanmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (Lindgren ve ark., 2000). Özellikle en yüksek enlemlerde, daha az sayıda aşırı soğuk günün yaşanması (-12°C 'nin çok altında uzun süreli soğukların azalması) yeni popülasyonların yerleşiminde belirleyici rol oynamıştır. Orta İsveç'te (59° – 61°K) kene yoğunluğundaki artışlar, daha yumuşak geçen kışlar (daha az $<7^{\circ}\text{C}$ gün sayısı) ile uzayan ilkbahar ve sonbahar dönemleri (asgari sıcaklığın 5 – 8°C 'nin altına düşmediği daha fazla gün) ile ilişkilendirilmiştir. Güncel iklim, İsveç'in güney ve orta kesimlerinde yıllık kene aktivite döneminin 6–8 ay ile sınırlı olmasına izin vermektedir; bu süre Britanya Adaları'nın bazı bölgelerinde 11 aya kadar çıkabilmektedir. Dolayısıyla gelecekteki mevsimsel iklim değişimleri, İsveç'te kene yaygınlığını önemli ölçüde etkilemeye devam edecektir. Nitekim iklimsel değişkenlerin kombinasyonunun, Stockholm Bölgesi'nde (59.2°K) kene kaynaklı ensefalit (TBE) insidansındaki artışlarla 1960–1998 yılları arasında anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lindgren ve Gustafson, 2001). Ayrıca *Borrelia burgdorferi* sensu lato spiroketlerinin ülke genelinde kene popülasyonlarında bulunması nedeniyle Lyme borreliosis riskinin de artması beklenmektedir (Gustafson ve ark., 1995).

Benzer bir durum, Çekya'nın dağlık bölgelerinde türün yükseklik dağılımında da gözlenmiştir. 1957 ile 1979–1980 yıllarında yapılan saha çalışmaları, *Ixodes ricinus*'un 700 metreye kadar görüldüğünü ortaya koyarken, 2001–2002 yıllarında yürütülen araştırmalarda türün 1100 metreye kadar kaydedildiği bildirilmiştir (Daniel ve ark., 2003; Daniel ve ark., 2004; Materna ve ark., 2005). Bu bölgelerde 1957–1983 dönemindeki iklim koşulları altında kenenin yaşam döngüsünü tamamlayamadığı bilindiği için (Daniel, 1993), gözlenen bu yükseklik artışının iklim değişikliğiyle ilişkili olduğu değerlendirilmektedir. Ayrıca yüksek rakımlarda TBE virüsü ve *Borrelia burgdorferi* sensu lato prevalansının da arttığı bildirilmiştir (Daniel ve ark., 2004; Danielová ve ark., 2006).

2.2. *Dermacentor reticulatus*

Dermacentor reticulatus, köpek babesiozisi, tularemi, Q ateşi ve bazı zoonotik riketsiyozların vektörüdür; ayrıca *Anaplasma marginale* için de vektör kompetansına sahip olduğu gösterilmiştir (Zivkovic ve ark., 2007). *I. ricinus*'un aksine yalnızca ergin evreleri yüzey bitki örtüsü üzerinde konak arar. Ergin bireyler çoğunlukla geyiklerle beslenir, köpekleri sık ısırır ancak insanlara nadiren saldırır. Larva ve nimf evreleri ise kemirgenleri parazitlemektedir. Bu türün yaşam döngüsü *I. ricinus*'a göre çok daha kısadır; yumurtalar ilkbaharda bırakılır ve aynı yıl içinde erişkin bireylere dönüşür (Immler, 1973). Türün coğrafi dağılımı, batıda Fransa ve güneybatı İngiltere'den başlayarak doğuda Orta Asya'ya kadar uzanmaktadır. Batı ve Orta Avrupa'da kuzey sınırı

Almanya'nın kuzeyi, Polonya'nın kuzeyi ve Litvanya; güney sınırı ise Akdeniz kıyılarıdır ancak bu bölgede yalnızca nemli dağlık alanlarla sınırlıdır. Doğu Avrupa'da dağılım daha kuzeye genişlemekte ve St. Petersburg'a kadar ulaşmaktadır. Dağılımı son derece odaklıdır. Örneğin Almanya'da 1976 yılında yapılan kapsamlı bir araştırmada, 3000'den fazla örnekleme noktasının yalnızca dört tanesinde *D. reticulatus* saptanmıştır (Liebisch ve Rahman, 1976). Bu odaklılığın iklim, habitat yapısı, yerel konak dağılımı ve arazi kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Gray ve ark., 2009).

2.3. *Hyalomma marginatum* ve Göçmen Kuşların Rolü

Göçmen kuşlar, özellikle ilkbahar döneminde, beslenmiş *Hyalomma* nimflerini taşımaları nedeniyle bu keneleri *Hyalomma*'nın bulunmadığı alanlara potansiyel olarak taşıyabilirler. Ancak mevcut iklim koşulları ve türün iklim gereksinimleri, bu kenelerin yeni bölgelerde kalıcı popülasyonlar oluşturmasını engellemektedir (Gray ve ark., 2009).

İspanya'ya Kuzey Afrika üzerinden göç eden kuşların kitle hâlinde geliştiği genellikle mart ortası ile nisan başında gerçekleşmektedir. Birleşik Krallık İklim Araştırma Birimi'nin verilerine göre bu dönemde ortalama sıcaklıklar Fas ve Moritanya'da 16–17°C, güney İspanya'da 9–11°C ve güney Almanya'da 5–6°C civarındadır. Laboratuvar verilerine göre beslenmiş *Hyalomma* nimflerinin gömlek değiştirebilmesi için gelişim sıfırının (14–16°C) üzerindeki yaklaşık 300°C'lik kümülatif derece-gün gereklidir (Emelyanova, 2005).

Bu nedenle ilkbaharda göçmen kuşlarla Avrupa'ya ulaşan nimflerin, güney Almanya gibi bölgelerde gömlek değiştirmesi çok daha uzun sürmekte ve mortalite oranı Kuzey Afrika'ya kıyasla belirgin şekilde artmaktadır. Bu durum, günümüz iklim koşullarında Avrupa'da yeni kalıcı *Hyalomma* popülasyonlarının oluşma olasılığını oldukça düşürmektedir. Orta İspanya'da mayıs sonu–haziran başında yerel kuşlarda *H. marginatum* nimflerine rastlanmakla birlikte, bu dönem göçle taşınan Kuzey Afrika popülasyonlarıyla karışım için çok geçtir. Dolayısıyla mevcut iklim koşulları, göç döneminde iki popülasyonun birleşmesini engellemektedir (Gray ve ark., 2009).

Gelecekte iklim değişikliğiyle sıcaklıkların artması hâlinde *H. marginatum*'un daha kuzey enlemlerde yerleşme potansiyeli bulabileceği düşünülmektedir. Ancak bu yerleşmenin yalnızca göçmen kuşlarla gerçekleşmesi olası değildir; çünkü kuşlar çok az sayıda ve yalnızca immatür evreleri taşımaktadır. Daha olası senaryo, Orta Doğu ve Balkanlar üzerinden kontrolsüz hayvan hareketleriyle taşınan ve yabani ya da evcil ruminantlar üzerinde beslenen erişkin dişilerin yeni popülasyonları başlatmasıdır (Gray ve ark., 2009).

2.4. *Rhipicephalus sanguineus* (Kahverengi Köpek Kenesi)

Kahverengi köpek kenesi *Rhipicephalus sanguineus*, köpekler aracılığıyla dünyanın birçok bölgesine yayılmış olsa da, doğal olarak ılıman ve soğuk bölgelerde nadiren görülür. Ancak türün endofilik davranış göstermesi kulübeler, bahçeler, ev duvarlarındaki çatlaklar gibi insan yapısı barınaklarda yaşaması ısıtılan ortamlarda geçici istilalara yol açmasına imkân tanır. Uygun sıcaklık ve sürekli kan kaynağı sağlandığında, normal dağılım alanı içinde çok yüksek popülasyon yoğunluklarına ulaşabilir. Tür özellikle Akdeniz havzasında yaygındır. Bölgedeki en soğuk alanlarda kış aylarında duvar çatlaklarında diyapozda kışı geçirebilirken, kışların daha ılık olduğu yerlerde yıl boyunca aktif kalabilmektedir. Orta ve Kuzey Avrupa'da *R. sanguineus* istilaları ise nadiren bildirilmiştir (Gray ve ark., 2009).

Akdeniz kentlerinde yapılan bazı çalışmalar, apartman dairelerinde yaşayan köpeklerde bu keneye rastlanmadığını; buna karşılık şehir dışındaki küçük bahçelerde, köpek kulübelerinde ve kırsal evlerde yoğun popülasyonlar bulunduğunu göstermiştir. Nem oranı, özellikle kapalı alanlarda kalıcı popülasyonların oluşmasında kritik bir faktördür. İç ve dış mekânlara yerleştirilen sensörlerden elde edilen veriler, yeterli nem sağlanmadıkça kapalı ortamlarda kalıcı popülasyonların gelişemediğini ortaya koymuştur (Estrada-Peña ve Venzal, 2005).

Orta Avrupa'da ise nem sınırlayıcı bir faktör değildir; buna karşılık bahçe ve kulübelerde ilkbahar ve yaz sıcaklıkları gelişimin temel belirleyicisidir. Nitekim 2003 yılındaki Avrupa sıcak hava dalgasında görüldüğü üzere, kısa süreli ekstrem hava olayları, immatür evrelerin gelişip gömlek değiştirmesine geçici olarak elverişli koşullar yaratabilmektedir. Bununla birlikte türün uzun vadeli yerleşimi için dış ortam koşulları belirleyici olmaya devam etmektedir. İklim modellerine göre Nisan–Eylül döneminde ortalama sıcaklıkların 2–3°C artması, günümüzde bulunmadığı Kuzey Avrupa'nın ılıman bölgelerinde *R. sanguineus*'un kalıcı popülasyonlar oluşturmalarını mümkün hâle getirebilir (Mínguez Tudela ve ark., 2005; Gray ve ark., 2009).

KAYNAKLAR

- Altizer S, Ostfeld RS, Johnson PTJ, Kutz S, Harvell CD. Climate change and infectious diseases: from evidence to a predictive framework. *Science*. 2013;341:514–9.
- Altizer, S., Ostfeld, R.S., Johnson, P.T., Kutz, S., Harvell, C.D., 2013. Climate change and infectious diseases: from evidence to a predictive framework. *Science* 341, 514e519.
- Anwar, A., Anwar, S., Ayub, M., Nawaz, F., Hyder, S., Khan, N., ve ark. (2019). Climate change and infectious diseases: Evidence from highly vulnerable countries. *Iranian Journal of Public Health*, 48(12), 2187–2195.
- Benoit JB, Yoder JA, Lopez-Martinez G, Elnitsky MA, Lee RE, Denlinger DL. 2007. Habitat requirements of the seabird tick, *Ixodes uriae* (Acari: Ixodidae), from the Antarctic Peninsula in relation to water balance characteristics of eggs, nonfed and engorged stages. *J. Comp. Physiol. B* 177(2):205–15.
- Bouchard C, Dibbernardo A, Koffi J et al (2019) Increased risk of tick-borne diseases with climate and environmental changes. *Can Commun Dis Rep* 45:83–89.
- Bush E, Lemmen DS (eds) (2019) Canada's changing climate report. Government of Canada, Ottawa, 444 pp.
- Caminade C, McIntyre KM, Jones AE. Impact of recent and future climate change on vector-borne diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1436:157–73.
- Campbell, J. A. (1948). The life history and development of the sheep tick, *Ixodes ricinus* L., in Scotland under natural and controlled conditions (PhD thesis). University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom.
- Colwell DD, Dantas-Torres F, Otranto D. 2011. Vector-borne parasitic zoonoses: emerging scenarios and new perspectives. *Vet. Parasitol.* 182:14–21.
- Cramer, W., Yohe, G., Auffhammer, M., ve ark. (2014). Detection and attribution of observed impacts. In C. Field, V. Barros, D. Dokken, K. Mach, M. Mastrandrea, T. Bilir, ve ark. (Eds.), *Climate change 2014: Impacts, adaptation, and vulnerability. Part A: Global and sectoral aspects. Contribution of Working Group II to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* (ss. 979–1037). Cambridge University Press.
- Daniel, M. (1993). Influence of the microclimate on the vertical distribution of the tick *Ixodes ricinus* (L.) in Central Europe. *Acarologia*, 34(2), 105–113.
- Daniel, M., Danielová, V., Kříž, B., & Kott, I. (2004). An attempt to elucidate the increased incidence of tick-borne encephalitis and its spread to higher altitudes in the Czech Republic. *International Journal of Medical Microbiology*, 293(Suppl. 37), 55–62.

- Daniel, M., Danielová, V., Kříž, B., Jirsa, A., & Nožička, J. (2003). Shift of the tick *Ixodes ricinus* and tick-borne encephalitis to higher altitudes in Central Europe. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 22(5), 327–328.
- Danielová, V., Rudenko, N., Daniel, M., Holubová, J., Materna, J., Golovchenko, M., & Schwarzová, L. (2006). Extension of *Ixodes ricinus* ticks and agents of tick-borne diseases to mountain areas in the Czech Republic. *International Journal of Medical Microbiology*, 296(Suppl. 1), 48–53.
- Dantas-Torres, F. (2015). Climate change, biodiversity, ticks and tick-borne diseases: The butterfly effect. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, 4(3), 452–461.
- Dautel, H., & Knülle, W. (1997). Cold hardiness, supercooling ability and causes of low-temperature mortality in the soft tick *Argas reflexus* and the hard tick *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodoidea) from Central Europe. *Journal of Insect Physiology*, 43(9), 843–854.
- Dergousoff SJ, Galloway T, Lindsay L et al (2013) Range expansion of *Dermacentor variabilis* and *Dermacentor andersoni* (Acari: Ixodidae) near their northern distributional limits. *J Med Entomol* 50:510–520.
- Dobler G, Gniel D, Petermann R, Pfeffer M. 2012. Epidemiology and distribution of tick-borne encephalitis. *Wiener Med. Wochenschr.* 162(11–12):230–38.
- Eisen RJ, Eisen L, Graham CB, Hojgaard A, Mead PS, et al. 2019. Surveillance for *Ixodes pacificus* and pathogens found in this tick species in the United States. Rep., Cent. Dis. Control Prev., Atlanta, GA.
- Emelyanova, I. N. (2005). Seasonal changes and host adaptability of ticks of the species *Hyalomma marginatum* in the Stavropol territory. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, (4), 115–118.
- Ergonul O. 2006. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect. Dis.* 6(4):203–14.
- Estrada-Peña, A., & Venzal, J. M. (2005, June). Factors affecting the distribution of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) in an urban environment. In *Proceedings of the 4th International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases*. Logroño, Spain.
- Gardiner, W. P., & Gray, J. S. (1986). A computer simulation of the effects of specific environmental factors on the development of the sheep tick, *Ixodes ricinus* L. *Veterinary Parasitology*, 19(1–2), 133–144.
- Gardiner, W. P., Gettinby, G., & Gray, J. S. (1981). Models based on weather for the development phases of the sheep tick, *Ixodes ricinus* L. *Veterinary Parasitology*, 9(1), 75–8

- Gasmi S, Bouchard C, Ogden N et al (2018) Evidence for increasing densities and geographic ranges of tick species of public health significance other than *Ixodes scapularis* in Québec, Canada. *PLoS One* 13:e0201924.
- Gilbert L, Aungier J, Tomkins JL. 2014. Climate of origin affects tick (*Ixodes ricinus*) host-seeking behavior in response to temperature: implications for resilience to climate change? *Ecol. Evol.* 4(7):1186–98.
- Gilbert, L. (2021). The impacts of climate change on ticks and tick-borne disease risk. *Annual Review of Entomology*, 66, 373–388.
- Gray, J. S., Dautel, H., Estrada-Peña, A., Kahl, O., & Lindgren, E. (2009). Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2009, Article 593232.
- Gray, J. S., Dautel, H., Estrada-Peña, A., Kahl, O., & Lindgren, E. (2009). Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2009, Article 593232.
- Guglielmone AA, Beati L, Barros-Battesti DM, Labruna MB, Nava S, et al. 2006. Ticks (Ixodidae) on humans in South America. *Exp. Appl. Acarol.* 40(2):83–100.
- Guillot C, Badcock J, Clow K et al (2020) Sentinel surveillance of Lyme disease risk in Canada, 2019: results from the first year of the Canadian Lyme Sentinel Network (CaLSeN). *Can Commun Dis Rep* 46:354–361.
- Gustafson, R., Jaenson, T. G. T., Gardulf, A., Mejlön, H., & Svenungsson, B. (1995). Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in *Ixodes ricinus* in Sweden. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 27(6), 597–601.
- Harvell, C.D., Mitchell, C.E., Ward, J.R., Altizer, S., Dobson, A.P., Ostfeld, R.S., Samuel, M.D., 2002. Climate warming and disease risks for terrestrial and marine biota. *Science* 296, 2158e2162.
- Immler, R. M. (1973). Untersuchungen zur Biologie und Ökologie der Zecke *Dermacentor reticulatus* (Fabricius, 1794) (Ixodidae) in einem endemischen Vorkommensgebiet. *Mitteilungen der Schweizerischen Entomologischen Gesellschaft*, 46, 2–70.
- IPCC. 2019. IPCC special report on the ocean and cryosphere in a changing climate. Rep., IPCC, Geneva.
- IPCC. Climate Change 2014 Part A: Global and Sectoral Aspects. Field CB, Barros VR, Dokken DJ, Mach KJ, Mastrandrea MD, Chatterjee TEBM, et al. New York: Cambridge University Press; 2014. p. 169–833
- Jaenson, T. G. T., Tälleklint, L., Lundqvist, L., Olsen, B., Chirico, J., & Mejlön, H. (1994). Geographical distribution, host associations, and vector roles of ticks (Acari: Ixodidae, Argasidae) in Sweden. *Journal of Medical Entomology*, 31(2), 240–256.

- Jongejan F, Uilenberg G. 2004. The global importance of ticks. *Parasitology* 129(Suppl. 1):S3–14.
- Kahl, O. (1989). Investigations on the water balance of ticks (Acari: Ixodoidea) in the course of their postembryonic development with special reference to active water vapour uptake of the engorged phases (Doctoral thesis). Free University of Berlin, Berlin, Germany.
- Labuda M, Jones LD, Williams T, Danielova V, Nuttall PA. 1993. Efficient transmission of tick-borne encephalitis virus between cofeeding ticks. *J. Med. Entomol.* 30(1):295–99
- Leighton PA, Koffi J, Pecat Y et al (2012) Predicting the speed of tick invasion: an empirical model of range expansion for the Lyme disease vector *Ixodes scapularis* in Canada. *J Appl Ecol* 49:457–464.
- Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci.* 2010;5:6–9.
- Li S, Gilbert L, Harrison PA, Rounsevell MDA. 2016. Modelling the seasonality of Lyme disease risk and the potential impacts of a warming climate within the heterogeneous landscapes of Scotland. *J. R. Soc. Interface* 13(116):20160140.
- Liebisch, A., & Rahman, M. S. (1976). Zum Vorkommen und zur Ökologie einiger human- und veterinärmedizinisch wichtiger Zeckenarten (Ixodidae) in Deutschland. *Zeitschrift für Angewandte Entomologie*, 82, 29–37.
- Lindgren, E., & Gustafson, R. (2001). Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change. *The Lancet*, 358(9275), 16–18.
- Lindgren, E., Tälleklint, L., & Polfeldt, T. (2000). Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick *Ixodes ricinus*. *Environmental Health Perspectives*, 108(2), 119–123.
- MacLeod J. 1935. *Ixodes ricinus* in relation to its physical environment: II. The factors governing survival and activity. *Parasitology* 27(1):123–44.
- MacLeod J. 1936. *Ixodes ricinus* in relation to its physical environment: IV. An analysis of the ecological complexes controlling distribution and activities. *Parasitology* 28(3):295–319.
- Materna, J., Daniel, M., & Danielová, V. (2005). Altitudinal distribution limit of the tick *Ixodes ricinus* shifted considerably towards higher altitudes in Central Europe: Results of three years monitoring in the Krkonoše Mts. (Czech Republic). *Central European Journal of Public Health*, 13(1), 24–28.
- Messina, J. P., Brady, O. J., Golding, N., Kraemer, M. U. G., Wint, G. R. W., Ray, S. E., et al. (2019). The current and future global distribution and population

- at risk of dengue. *Nature Microbiology*, 4(9), 1508–1515.
<https://doi.org/10.1038/s41564-019-0476-8>
- Mínguez Tudela, M. I., Ruiz Mantecón, A., & Estrada-Peña, A. (2005). Impactos sobre el sector agrario. In *Evaluación preliminar de los impactos en España por efecto del cambio climático* (pp. 437–468). Ministerio de Medio Ambiente.
- Perret JL, Guigoz E, Rais O, Gern L. 2000. Influence of saturation deficit and temperature on *Ixodes ricinus* tick questing activity in a Lyme borreliosis-endemic area (Switzerland). *Parasitol. Res.* 86(7):554–57.
- Peterson J, Assistant RN, Pearce PF, Associate F, Ferguson LA, Associate F, et al. Understanding scoping reviews: definition, purpose, and process. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017;29:12–6.
- Pfaffle M, Litwin N, Muders SV, Petney TN. 2013. The ecology of tick-borne diseases. *Int. J. Parasitol.* 43:1059–77.
- Price SJ, Leung WTM, Owen CJ, Puschendorf R, Sergeant C, Cunningham AA, et al. Effects of historic and projected climate change on the range and impacts of an emerging wildlife disease. *Glob Chang Biol.* 2019;25:2648–60.
- Randolph SE, Green RM, Hoodless AN, Peacey MF. 2002. An empirical quantitative framework for the seasonal population dynamics of the tick *Ixodes ricinus*. *Int. J. Parasitol.* 32(8):979–89.
- Randolph SE, Rogers DJ. 2000. Fragile transmission cycles of tick-borne encephalitis virus may be disrupted by predicted climate change. *Proc. R. Soc. B* 267(1454):1741–44
- Randolph SE. 2004. Tick ecology: processes and patterns behind the epidemiological risk posed by ixodid ticks as vectors. *Parasitology* 129(Suppl.):S37–65.
- Randolph, S., 2009. Epidemiological consequences of the ecological physiology of ticks. *Adv. Insect Physiol.* 37, 297e339.
- Ryan, S. J., Carlson, C. J., Mordecai, E. A., & Johnson, L. R. (2019). Global expansion and redistribution of *Aedes*-borne virus transmission risk with climate change. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(10), e0007213.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007213>
- Siraj, A. S., Santos-Vega, M., Bouma, M. J., Yadeta, D., Carrascal, D. R., & Pascual, M. (2014). Altitudinal changes in malaria incidence in highlands of Ethiopia and Colombia. *Science*, 343(6175), 1154–1159.
<https://doi.org/10.1126/science.1244325>
- Tälleklint, L., & Jaenson, T. G. T. (1998). Increasing geographical distribution and density of *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in Central and Northern Sweden. *Journal of Medical Entomology*, 35(4), 521–526.

- Van de Vuurst, P., & Escobar, L. E. (2020). Climate change and infectious disease: A review of evidence and research trends. *PLOS Pathogens*, 16(11), e1008942. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008942>
- Vora N. Impact of anthropogenic environmental alterations on vectorborne diseases. *Medscape Gen Med*. 2008;10:238.
- Vorou R. 2016. Zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide: what we know and what we should investigate urgently. *Int. J. Infect. Dis*. 48:85–90.
- Zivkovic, Z., Nijhof, A. M., de la Fuente, J., Kocan, K. M., & Jongejan, F. (2007). Experimental transmission of *Anaplasma marginale* by male *Dermacentor reticulatus*. *BMC Veterinary Research*, 3, Article 32, 1–6.

BÖLÜM 57

Arteria İliaca İnterna Anatomisi ve Patolojik Durumları

Yusuf Seçgin¹ & Halil Şaban Erkartal² & Şeyma Toy³

¹ Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, Orcid ID: 0000-0002-0118-6711

² İstanbul Okan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, Orcid ID: 0000-0002-6558-3265

³ Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, Orcid ID: 0000-0002-6067-0087

Arteria iliaca communis

Kalpten çıkan aorta seyri boyunca aorta ascendens, arcus aorta ve aorta descendens kısımlarınca incelenir. Devamında aorta descendens ise pars thoracica aorta ve pars abdominalis olarak iki kısımda incelenir. Pars aorta abdominalis aorta distalde ikiye ayrılarak sağ ve sol arteria iliaca communis'i oluşturur. Bu ayrılma yerine bifurcatio aorta ismi verilmektedir. Uzunluğu yaklaşık 5 cm olan her bir arteria iliaca communis aşağı ve dış tarafa doğru uzanarak Articulatio sacroiliaca'nın anterior'unda arteria iliaca interna ve arteria iliaca externa dallarına ayrılmaktadır (1-3). Herhangi bir durum sebebiyle de bu arterin bağlanması gerekirse proksimalden gelen kan anastomozlar yoluyla distale devam eder (1, 2). Bu anastomozlar;

- Arteria iliaca interna'nın rektal dalları ile arteria mesenterica inferiore arasında meydana gelen anastomozlar,
- Arteria ovarica ve mesanenin damarları ile her iki tarafta yer alan arteria uterina arasında meydana gelen anastomozlar,
- Arteria sacralis mediana ile arteria sacralis lateralis arasında meydana gelen anastomoz,
- Arteria lumbalisler, alt seviyedeki arteria intercostalis'ler ve arteria thoracica interna ile arteria epigastrica inferior arasında meydana gelen anastomozlar,
- Arteria lumbalis'ler ile arteria circumflexa ilium profunda arasında meydana gelen anastomozlar,
- Arteria lumbalis'lerin sonuncusu ile arteria iliolumbalis arasındaki anastomoz,
- Arteria obturatoria'nın ramus pubicus'u ile karşıda yer alan aynı dal ve arteria epigastrica inferior'un ramus pubicus'u arasında meydana gelen anastomozlar

olarak ifade edilebilir (1, 2, 4).

Arteria iliaca interna

Yaklaşık 4 cm uzunluğunda olan bu arter articulatio (art.) sacroiliaca'nın hemen önünde arteria iliaca communis'in uç dallarından biri olarak devam eder. Pelvis minor'de aşağı ve arkaya doğru uzanarak foramen ischiadicum majus'un üst kenarına ulaşır. Bu kısımda arka ve ön köklerine ayrılır. Ön kök ana arterin devamı niteliğinde olup spina ischiadica'ya doğru devam eder. Arka kök ise foramen ischiadicum majus'a uzanır. Genel olarak uyluğun medial tarafı, genital organlar, gluteal bölge kasları, pelvis organları ve pelvis duvarı arteria iliaca interna tarafından beslenir. Arteria iliaca interna'nın herhangi bir sebeple tek

tarafli olarak vasküler dolaşımı sağlayamayacak hale gelmesi durumunda daha distalde kalan bölgelerin dolaşımı aşağıdaki anastomozlar tarafından sağlanabilir (1, 3, 5-7).

- Arteria uterina ile arteria ovarica arasında meydana gelen anastomoz,
- Her iki tarafta yer alan mesane damarları arasında meydana gelen anastomozlar,
- Arteria mesenterica inferior'un rektal dalları ile arteria iliaca interna arasında meydana gelen anastomozlar,
- Arteria obturatoria'nın ramus pubicus'u ile karşı tarafta yer alan aynı dal, arteria circumflexa femoris medialis ve arteria epigastrica inferior arasında meydana gelen anastomozlar,
- Arteria profunda femoris'in delici ve sirkumfleks dalları ile arteria glutea inferior arasında meydana gelen anastomozlar,
- Arteria sacralis lateralis'in arka dalları ile arteria glutea superior arasında meydana gelen anastomozlar,
- Arteria lumbalis'lerin sonuncusu ile arteria iliolumbalis arasında meydana gelen anastomoz,
- Arteria sacralis mediana ile arteria sacralis lateralis arasında meydana gelen anastomoz,
- Arteria iliolumbalis ve arteria glutea superior ile arteria circumflexa ilium profunda arasında meydana gelen anastomozlar (1, 3, 6).

Çok fazla varyasyon gösteren arteria iliaca interna'nın dalları bazı kaynaklarda ön ve arka köklere ayrılarak gruplandırılırken parietal ve visseral dallar şeklinde de gruplandırılması mümkündür (1).

Visseral dalları

- **Arteria umbilicalis:** Fötal dönemde bu arter arteria iliaca interna'dan ayrılarak göbekten geçip plasentada dağılmaktadır. Doğum sonrası göbek ile mesane arasında yer alan dalı arteria vesicalis superior'a kadar kapanır ve kordon şeklini alır. **Pars occlusa** ismi verilen bu kordon peritoneum altında ve karın ön duvarının arka tarafından **plica umbilicalis medialis** ismindeki plikayı oluşturur. Doğum sonrasında arteria vesicalis superior ile ayrıldığı ve arteria iliaca interna arasında kalan pelviste yer alan bölümü açık kalır. Bu bölüm **pars patens** ismini almaktadır. Pars patens ismi verilen bu bölümden **rami ureterici, arteria ductus deferentis** ve **arteriae vesicales superiores** dalları ayrılmaktadır (1, 2, 4, 7, 8).
- **Arteria vesicalis superior:** Arteria umbilicalis'ten ayrılan bu dal mesanenin üst kısmını besleyen küçük dallar vermektedir (1, 3, 6).

Arteria ductus deferentis: Ductus deferens'in yanında testise kadar uzanan bu dal arteria testicularis ile orada anastomoz yapar. Arteria umbilicalis'ten

ayrılan bu dal bazen arteria iliaca interna'nın başka bir visseral dalından da çıkabilmektedir (1, 3, 6).

Rami ureterici: Gayet ince olan bu dallar komşuluk yaptığı ureter bölümlerini besler (1, 3, 6).

Arteria vesicalis inferior: Genel olarak arteria rectalis media ile tek kök olarak arteria iliaca interna'dan ayrıldıkları gözlenir. Prostat, vesicula seminalis ve mesane'nin fundus kısmı bu arter tarafından beslenir. Prostatı besleyen dallar karşılıklı olarak anastomoz yapmaktadır. Kadınlarda bu arterin yerine bulunan yapı **arteria vaginalis**'tir (1, 2, 7, 8).

Arteria rectalis media: Genel olarak arteria vesicalis inferior ile arteria iliaca interna'dan tek kök şeklinde ayrıldıkları gözlenir. Rektum'u besleyip **arteria vesicalis inferior, arteria rectalis inferior** ve **arteria rectalis superior** ile anastomoz yapmaktadır. Prostat ve vesicula seminalis yapılarına da ufak dallar vermektedir. Rectum'a ampulla tarafından girerek kas tabakasının beslenmesini sağlar. Ayrıca rectum'da yer alan diğer arterler ile de anastomoz yaptığı gözlenmektedir (1, 2, 7, 8).

Arteria uterina: Erkeklerdeki karşılığı **arteria ductus deferentis** olan bu arter arteria iliaca interna'nın medial tarafından ayrılmaktadır. Seyri boyunca cervix uteri'ye, vagina'ya (**rami vaginales**), corpus uteri'ye ve kaslara (**rami heliciini**), tuba uterina'ya (**ramus tubarius**), ovarium'a (**ramus ovaricus**) ve ligamentum latum uteri'ye dallar vererek ilgili kısımların beslenmesinde görev almaktadır (1, 2, 7, 8).

Arteria vaginalis: Cervix uteri yakınlarında arteria iliaca interna'dan ayrılan arteria vaginalis'in erkeklerdeki karşılığı arteria vesicalis inferior'dur. Arteria vesicalis inferior ile çıkabildiği gibi bazen de doğrudan arteria pudenda interna'dan çıktığı da görülebilir. Vagina mukozasını beslemekle birlikte fundus vesicae, bulbus vestibuli ve rectum'un komşu bölümlerine de dallar verir (1, 2, 7, 8).

Ön parietal dalları

- **Arteria obturatoria:** Arteria iliaca interna'nın iç veya ön kısmından ayrıldıktan sonra pelvis yan duvarı'nda aşağı ve ön tarafa uzanarak canalis obturatorius içerisine girer. Kanal çıkışında ise uyluğun iç-ön kısmında **ramus posterior** ve **ramus anterior** isminde iki dala ayrılmaktadır (1, 2, 7-9).
- **Ramus pubicus:** Canalis obturatorius içine girmeden önce ayrılan bu dal karşı tarafta yer alan aynı dal ve arteria epigastrica inferior'un ramus pubicus'u ile anastomoz (Corona mortis) yapmaktadır (1, 3).
- **Ramus anterior:** Foramen obturatum'un ön kenarında aşağı doğru uzanan bu dal m. gracilis, m. pectineus, m. obturatorius externus ve

adduktor kaslara dallar verir. Kendi ramus posterior'u ile arteria circumflexa femoris medialis ile anastomoz yapmaktadır (1, 3).

- **Ramus posterior:** Foramen obturatum'un arka kenarında uzanarak iki dala ayrılmaktadır. Bir tanesi ramus ossis ischii ile seyredip öne doğru uzanarak ramus anterior ile anastomoz yaparken diğeri ischiocrural kaslara dallar vererek arteria glutea inferior ile anastomoz yapmaktadır. Bu daldan ayrılan ramus acetabularis'te kalça eklemindeki yağ dokunda dallarına ayrılır. Bu dallardan biri ligamentum capitis femoris'in içinde femur başına ulaşır ancak dört yaşına ulaştıktan sonra önemini kaybetmektedir (1, 3).
- **Arteria pudenda interna:** Arteria iliaca interna'nın dış genital organları ve perineumu besleyen dalıdır. Erkek ve kadınlarda aynı seyre sahip olmasına rağmen kadınlarda erkeklere göre bir miktar incedir ve beslediği yapılar farklılık göstermektedir (1, 2, 7-9).
- **Arteria rectalis inferior:** Canalis pudendalis içerisinde arteria pudenda interna'dan ayrılarak fossa ischioanalis'e devam eder. Bu bölgede iki ya da üç dala ayrılarak bölgedeki deri ve kas yapılarını besler. Aynı zamanda karşı tarafın aynı dalı, arteria rectalis media, arteria rectalis superior ve arteria perinealis dalları ile anastomoz yapmaktadır (1, 3).
- **Arteria perinealis:** Bu dal canalis pudendalis'in alt kısmında arteria pudenda interna'dan ayrılır. Seyri sırasında musculus ischiocavernosus ve musculus bulbospongiosus arasından geçip scrotum'a yaklaşır. Bu bölgeden geçerken her iki kası besleyecek dallarda verir ve sonunda scrotum'un arka kısmını besleyecek olan **rami scrotales posteriores**'i verir. Yine bulbus penis ile anüs arasında kalan yapıları ve musculus transversus perinei superficialis'i de arteria perinealis'in dalları besler (1, 3).
- **Arteria bulbi penis:** Kadınlarda arteria bulbi vestibuli olarak isimlendirilir ve erkekteki bulbus penis yerine bulbus vestibuli'ye gider. Ayrıca glandula bulbourethralis'i de besler (1, 3).
- **Arteria urethralis:** Arteria pudenda interna'dan ayrıldıktan sonra medial tarafa giderek fascia superficialis diaphragmatis urogenitalis'i delip corpus spongiosum penis'e ulaşır. Glans penis'e doğru devam ederken urethra ve çevresindeki spongioz dokunun beslenmesinde görev alır (1, 3).
- **Arteria profunda penis:** Arteria pudenda interna'nın terminal dallarından biridir. Corpus cavernosum penis merkezinde ön tarafa doğru giderek mevcut yapının beslenmesini sağlar. Aynı zamanda ereksiyon içinde büyük önem taşımaktadır (1, 3).
- **Arteria dorsalis penis:** Arteria pudenda interna'nın ikinci terminal dalıdır. Penis derisi, preputium, glans penis ve corpus cavernosum'un tunica albuginea'sının beslenmesinde görev almaktadır. Aynı zamanda

arteria profunda penis ile aralarında anastomoz meydana gelmektedir (1, 3).

Arka parietal dalları

- **Arteria iliolumbalis:** Arteria iliaca interna'nın arka dalından ayrılıp a.-v. iliaca ile nervus obturatorius'un arkasından musculus psoas major'un medial tarafına kadar gelmektedir. Sonrasında bu kasın posteriorunda ramus lumbalis ve ramus iliacus dallarına ayrılır (1, 2, 7-9).
- **Ramus lumbalis:** Musculus quadratus lumborum ve musculus psoas major'u besleyen bu dal aorta'dan ayrılan arteria lumbalislerin sonuncusu ile anastomoz yapar. Aynı zamanda ramus spinalis isimli dalı canalis vertebralis içerisine girip cauda equina'yı beslemektedir (1, 3).
- **Ramus iliacus:** Inferiora doğru devam ederek musculus iliacus'a kadar uzanır. Bazı dalları arteria obturatoria'nın iliak dalları ile anastomoz yapmaktadır. İlgili bölgedeki kemikle birlikte abdominal ve gluteal kasların beslenmesinde görev almaktadır. Aynı zamanda arteria circumflexa femoris lateralis, arteria circumflexa ilium profunda ve arteria glutea superior ile anastomoz yapmaktadır (1, 3).
- **Arteriae sacrales laterales:** Arteria iliaca interna'nın arka tarafta yer alan trunkusundan ayrılarak alt ve üst dal olarak incelenir. Üst tarafta yer alan dal daha kalındır. Canalis sacralis'teki yapılar ile sacral omurları'da besler. Aynı zamanda sacrum'un arka tarafında yer alan deri ve kas içerisinde dağılarak arteria glutea superior ile anastomoz yapar. Alt tarafta yer alan dal ise os coccygis üzerinde karşı tarafta yer alan aynı isimli arter ve arteria sacralis mediana ile anastomoz meydana getirir. Seyri boyunca rami spinales isimli dalları sacrum ön yüzünden girerek kanal içerisinde yer alan yapıların beslenmesinde görev alır. Ayrıca bu dalların bir kısmı sacrum'un arka tarafından çıkarak ilgili bölgedeki deri ve kas içerisinde dağılır. Gluteal arterler ile anastomoz oluşturur (1, 2, 7-9).
- **Arteria glutea superior:** Arteria iliaca interna'nın arka truncus'unun devamı şeklinde görülen bu dal ilgili arter'in en kalın dalıdır. Foramen suprapiriforme aracılığıyla pelvis'i terk ederken gluteal bölgede yüzeysel ve deri dallarına ayrılmaktadır (1, 2, 7, 9).
- **Ramus superficialis:** Musculus gluteus maximus'un derininde kalan bu arter birçok dalına ayrılır. Musculus gluteus'un ve sacrum'un arka arkasını örten derinin beslenmesini sağlarken arteria glutea inferior ve arteria sacralis lateralis'in arka dalları ile anastomoz yapmaktadır (1, 3).

- **Ramus profundus:** Musculus gluteus medius'un derininde yer alan bu arter üst ve alt dallarına ayrılır. Üst dal, musculus gluteus minimus'un üst kenarı boyunca devam ederken arteria circumflexa femoris lateralis'in ramus ascendens'i ve arteria circumflexa ilium profunda ile anastomoz meydana getirmektedir. Altaki dal ise musculus gluteus minimus'un dış taraftaki yüzünde trochanter majör yapısına uzanır. Seyri boyunca arasından geçtiği kaslarada dallar verir ve arteria circumflexa femoris lateralis ile anastomoz meydana getirir. Ayrıca bazı dalları da kalça eklemine beslenmesinde görev almaktadır (1, 3).
- **Arteria glutea inferior:** Arteria iliaca'dan ayrılan bu arter uyluğun arka kısmı ve gluteal bölgede dağılım göstermektedir. Uyluğun arka tarafına doğru seyir gösterirken bu bölge derisinde besler ve arteria profunda femoris'in perforan dalları ile arasında anastomoz meydana gelir (1, 2, 7-9).

Arteria iliaca interna'da ortaya çıkan patolojiler

Arteria iliaca interna üzerinde en yaygın görülen patolojik durumlar stenoz ve anevrizma olarak ifade edilebilir. Bu problemlerden stenoz, ilgili arterin herhangi bir sebebe bağlı olarak kan taşıma potansiyelini etkileyecek oranda daralması olarak ifade edilebilir. Anevrizma ise normal şartlarda çeperleri sağlam olan arteriyel yapıların belirli sebeplere bağlı olarak çeperlerinin zayıflaması sonucunda meydana balonlaşma olarak ifade edilebilir. Damar duvarında meydana gelen zayıflama arteriyel basıncında etkisiyle dışarı doğru şişkin bir hale gelebilmektedir. Bu rahatsızlıklar bireylerin yaşamını zora sokacak ve yaşam kalitesini önemli ölçüde zora sokacak olan problemlerdir. Aynı zamanda maruz kalınan bu rahatsızlıklar beraberinde sekonder olarak başka rahatsızlıklara da sebep olabilmektedir. Birçok çalışmada da mevcut olan bu rahatsızlıkların tanısının farklı hastalık semptomları sonrası ortaya koyulduğu ifade edilmiştir.

Stenoz tanısı için klinik olarak bakıldığında bireylerin yürüme kapasitesinde azalma olduğu, belirtilen bulgular arasındadır (10, 11). Ayrıca bel ya da kalça klodikasyonu, egzersiz kaynaklı iskemi nedeniyle arteria iliaca interna tarafından beslenen kas gruplarında ortaya çıkan ve istirahatle geçen yorgunluk ile ağrı semptomlarında yine stenoz için ele alınabilecek bulgular olduğu araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur (10-12).

Anevrizmalı bireylerin ele alındığı bulgular arasında abdominal ağrı (13-16), hematüri (16, 17), kalça ağrısı (16, 18), rektal kanama (16, 19), bacak ağrısı (15, 16), gibi birçok bulguda araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur.

REFERANSLAR

- 1.Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 2. Cilt. 7 ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2020. 437 p.
- 2.Arifoğlu Y. Her Yönüyle Anatomi. 3 ed2021.
- 3.Waschke J, Böckers TM, Paulsen F, Sargon MF. Sobotta Anatomi Konu Kitabı: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016.
- 4.Chung KW, Chung HM, Halliday NL. BRS Gross Anatomi. 8 ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2017. 523 p.
- 5.Snell RS. Clinical anatomy: an illustrated review with questions and explanations. 2004.
- 6.Standring S. Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice: Elsevier Health Sciences; 2021.
- 7.Zaunbrecher N, Samra NS. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Internal Iliac Arteries. 2019.
- 8.Gilroy AM. Anatomi temel ders kitabı: Palme Yayıncılık; 2015.
- 9.Gülekon İ, Peker T. Moore Temel Klinik Anatomisi. 2020.
- 10.Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery,* Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *circulation*. 2006;113(11):e463-e654.
- 11.Mahé G, Kaladji A, Le Faucheur A, Jaquinandi V. Internal iliac artery stenosis: diagnosis and how to manage it in 2015. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2015;2:33.
- 12.Jaquinandi V, Abraham P, Picquet J, Paisant-Thouveny F, Leftheriotis G, Saumet J-L. Estimation of the functional role of arterial pathways to the buttock circulation during treadmill walking in patients with claudication. *Journal of Applied Physiology*. 2007;102(3):1105-12.
- 13.Ricci MA, Najarian K, Healey CT. Successful endovascular treatment of a ruptured internal iliac aneurysm. *Journal of vascular surgery*. 2002;35(6):1274-6.

- 14.de Donato G, Neri E, Baldi I, Setacci C. Rupture of internal iliac artery aneurysm presenting as rectus sheath hematoma: case report. *Journal of vascular surgery*. 2004;39(1):250-3.
- 15.Lozano P, Julia J, Corominas C, Gomez F. Ruptured aneurysms of the internal iliac artery. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 1995;36:591-4.
- 16.Dix F, Titi M, Al-Khaffaf H. The isolated internal iliac artery aneurysm—a review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2005;30(2):119-29.
- 17.Honma I, Takagi Y, Shigyo M, Sunaoshi K, Inaoka M, Miyao N. Massive hematuria after cystoscopy in a patient with an internal iliac artery aneurysm. *International journal of urology*. 2002;9(7):407-9.
- 18.Ijaz S, Geroulakos G. Ruptured internal iliac artery aneurysm mimicking a hip fracture. *International angiology*. 2001;20(2):187.
- 19.Wu C, Nguyen B, Regan F. An internal iliac artery aneurysm masquerading as a rectal mass. *Clinical radiology*. 2000;55(4):319-20.

BÖLÜM 58

Sürme Bozuklukları

**Tuğçe Tekbıyık¹ & Ebru Hazar Bodrumlu² &
Melek Belevcikli³**

¹ Arş. Gör., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Orcid: 0009-0001-1364-0184

² Prof. Dr., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Orcid: 0000-0002-3474-5583

³ Dr. Öğretim Üyesi , Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Orcid: 0000-0002-9745-0360

Diş sürmesi, bir dişin geliştiği kemik içi konumundan ayrılarak çene içerisinde işlev göreceği nihai yerine ulaşmasına kadar gerçekleşen biyolojik süreçlerin tümünü ifade eder (Craddock & Youngson, 2004).

Diş sürmesi, kök uzunluğunun 3/4'ü oluştuğunda başlar. Bu nedenle, sürmüş bir dişin kök gelişimi beklenen 3/4 uzunluğundan daha azsa, dişin sürmesi erken kabul edilir; dişin kök uzunluğu sürme için beklenen uzunluktan daha fazla gelişmişse ve diş sürmemişse, dişin sürmesi gecikmiş olarak tanımlanmalıdır (Suri, Gagari, & Vastardis, 2004).

“Normal” diş sürme yaşından sapmaların klinik kanıtları vardır. Erken diş sürmesi ara sıra gözlemlense de, çoğu zaman diş sürme gecikmesi gözlemlenir (Choukroune & Cyaden Scientific Team, 2017).

SÜT DİŞLERİNDE ERKEN SÜRME

Erken diş sürmesinin etiyojisi net olarak ortaya konulamamış olsa da, bu durumun ailesel bir özellik olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca yüksek doğum ağırlığı ile dünyaya gelen çocuklarda süt dişlerinin, normal ya da düşük doğum ağırlığına sahip olanlara kıyasla daha erken sürdüğü yönünde bildirimler mevcuttur (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018).

Erken süren bu dişler literatürde konjenital diş, predecidual diş, fetal diş veya dentitia praecox gibi terimlerle ifade edilmektedir (Cunha, Boer, Torriani, & Frossard, 2001).

1. Natal ve Neonatal Dişler

Doğumda mevcut olan dişler natal dişler, yaşamın ilk ayında süren dişler ise neonatal dişler olarak bilinir (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018). Natal dişler neonatal dişlerden daha sık görülür (El Khatib et al., 2005). Mandibular santral diş en yaygın görülen natal veya neonatal diştir (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018).

Natal veya neonatal dişler sınırlı kök gelişimi nedeniyle genellikle mobildir ve aspire edilirlse hava yolu için tehlike oluşturabilirler. Kuronlar anormal formda olabilir, mine normalden daha zayıf ve ince olabilir. Dişin mobilitesi sıklıkla çevredeki dişetlerinin iltihaplanmasına da neden olur (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018). Emzirme esnasında annede ağrı, meme uçlarında ülserasyon nedeniyle emzirmenin kesintiye uğraması, dilin ventral yüzeyindeki travma sonucu riga fede olarak adlandırılan ülserasyonlar gibi komplikasyonlar görülebilir (Markou, Kana, & Arhakis, 2012).

2. Endokrin Bozukluklar

Süt dişlerinin beklenenden daha erken sürmesinde hormonal faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle hipertiroidi vakalarında, süt dişlerinin erüpsiyon hızının belirgin biçimde arttığı bildirilmiştir (Bal & Aydınтуğ, 1991).

Süt Dişlerinde Geç Sürme

Süt dişlerinin gecikmeli sürmesi sistemik veya lokal faktörlerden kaynaklanabilir. Prematürelilik veya düşük doğum ağırlığı ile de ilişkili olabilir (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018).

Bir dişin sürmesi ile antimeri arasında 6 aydan fazla bir gecikme, çoğunlukla radyografik olarak inceleme gerektirir (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018).

A) Lokal Nedenler

1. Sürme Kisti

Genellikle erüpsiyon hematomu olarak adlandırılan mavimsi-mor renkli, kabarık bir doku alanı, bazen süt veya sürekli dişin sürmesinden birkaç hafta önce gelişir. Kanla dolu kist en sık süt 2. molar diş veya daimi 1. molar diş bölgesinde görülür (Dean, 2021).

Küçük çocuklarda sıklıkla gözlenen bulgulardan biri fibrotik mukoza ya da sürme kistidir. Bu oluşumlar genellikle yalnızca birkaç haftalık bir sürme gecikmesine neden olduklarından, belirgin bir rahatsızlık oluşturmamaları ve patolojik nitelik taşımadıkları sürece tedavi gereksinimi ortaya çıkmamaktadır (Demirel & Bodrumlu, 2019).

2. X Işımları

Çocukluk döneminde radyasyona maruz kalınması, diş gelişimini çok yönlü olarak etkileyebilmektedir. Bu durum; dişlerin boyutlarında ve sayılarında sapmalar, kron ile kök arasındaki morfolojik ilişkinin bozulması ve sert dokuların mineralizasyon süreçlerinde aksaklıklar gibi çeşitli anomalilere yol açabileceği gibi, dişlerin sürme zamanlarının da gecikmesine neden olabilmektedir (Aguiar et al., 2009).

Kök oluşumunda bozukluk, periodontal hücre hasarı ve yetersiz mandibular büyüme de X ışınlarına bağlı diş sürme bozukluklarıyla bağlantılı görünmektedir (Piloni & Ubios, 1996).

3. Ankiloz

Ankiloz, sement veya dentinin alveolar kemikle kaynaşmasıdır ve geç süt diş dökülmesinin en yaygın lokal nedenidir. Genellikle süt dişlerinde görülür,

çoğunlukla molar dişleri etkiler ve her 4 kadranda da bildirilmiştir, ancak mandibula maksillaya göre daha sık etkilenir (Hernandez, 2002).

4. Retine Süt Dişi

Süt dişleri rezorbe olmayabilir. Diş köklerinde sement hipoplazisi olabileceği öne sürülmüş olsa da, bu kesin olarak kanıtlanmamıştır. Hücreli ve hücretsiz sement oranının önemli bir farkı olmadığı görülmektedir (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018).

Süt dişlerinin ağızda normal süresinden daha uzun süre kalmasına yol açan en temel etken, ilgili bölgede daimi diş germinin bulunmamasıdır; bu durumda fizyolojik kök rezorpsiyonu gerçekleşmediği için diş retine durumda kalabilmektedir (Demirel & Bodrumlu, 2019).

B) Genel Nedenler

1. Endokrin

Gecikmiş erüpsiyon, beslenme anormallikleri, hipotiroidizm veya hipopituitarizm gibi endokrin bozukluklarla da ilişkili olabilir (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018).

2. Irsiyet

Genetik, gelişimde önemli bir role sahiptir. Sendromlu hastalarda genel bir gelişim geriliği görülür. Kleidokranial displazi, klavikuların aplazisi veya hipoplazisi ve yaygın kranial değişiklikler ile karakterize otozomal dominant bir durumdur (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018). Dişlerin gelişimi süt dişlerinin rezorpsiyonu ve daimi dişlerin sürmesi gecikir (Dean, 2021).

3. Vitamin eksikliği

Bazı temel besin maddelerinde eksikliği olan hastalarda diş sürme gecikmesi sıklıkla bildirilmektedir. Erken çocukluk dönemini aşan kronik yetersiz beslenme, dişlerin sürmesinin gecikmesiyle ilişkilidir. Dişlerin çoğu, ortalama diş sürme zamanı etrafında bir ila dört aylık bir varyasyon göstermektedir (Psoter et al., 2008).

D vitamini eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan raşitizm olgularında, süt dişlerinin hem sürme zamanında hem de değişim sürecinde belirgin gecikmelerin görülebildiği bildirilmiştir (Gülhan, 1974).

Sürekli Dişlerde Erken Sürme

Sürekli dişlerin erken sürmesi, erken ergenliğe sahip çocuklarda ve endokrin anormallikleri olan çocuklarda, özellikle büyüme veya tiroid hormonlarında ortaya çıkabilir (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018).

1. Erken Puberte

Diş sürmesi ile ilgili gözlemler, kızlarda daimi dişlerin erkeklere göre daha erken sürme eğiliminde olduğunu göstermektedir (Marjianto, Sylvia, & Wahluoyo, 2019). Kızlarda daimi dişlerin daha erken sürmesi, olgunlaşma sürecinin daha erken başlamasıyla ilişkilidir (Pooja, Lokesh, Alle, & Trivedi, 2021).

2. Süt Dişlerinin Erken Kaybı

Periodontal dokuların ilerleyici ve patolojik yıkımıyla seyreden çeşitli genetik ve sistemik durumlar, süt dişlerinin zamanından önce kaybına yol açabilmektedir. Down sendromu, Papillon–Lefèvre sendromu, Langerhans hücreli histiyositozis ve Ehlers–Danlos sendromu bu duruma örnek olarak gösterilebilir. Ayrıca çocukluk döneminde görülen nötropeni, yalnızca süt dişlerinin değil, daimi dentisyonun da erken kaybı ile sonuçlanabilen önemli bir hematolojik bozukluktur (Page et al., 2001).

Sürekli Dişlerde Geç Sürme

A) Lokal Faktörler

1. Süpernümerer Dişler

Hiperdonti olarak da adlandırılan fazla dişler, süt dişlerinde veya daimi dişlerde normalden fazla diş oluşması durumudur (Dean, 2021). Daimi dişlerin sürmesi gecikmiş, ektopik veya asimetrik ise, süpernümerer dişlerin varlığından şüphelenilmelidir. Süpernümerer dişler çoğunlukla asemptomatiktir; ancak kist, komşu dişlerin kök rezorpsiyonu, sürme bozuklukları ve maloklüzyon gibi komplikasyonlara neden olabilirler (Jang et al., 2023). En sık görülen süpernümerer diş mesiodens olup, bunu maksiller 3. molar dişler izler (Cunha et al., 2001).

2. Fibrotik Mukoza ve Sürme Kistleri

Mukozal bariyerin de sürme gecikmesinin etiyolojik faktörlerinden biri olduğu öne sürülmüştür. Çeşitli nedenlerden kaynaklanan dişeti hiperplazisi (hormonal veya kalıtsal nedenler, fenitoin gibi ilaçlar) yoğun bağ dokusu veya hücresiz kollajen fazlalığına neden olabilir ve bu da diş sürmesini engelleyebilir (Hernandez, 2002).

3. Gelişimsel Bozukluklar

Rejiyonel odontodisplazi dişlerin sürmesinde gecikme veya tamamen sürmemesi gibi olağandışı bir diş anomalisidir. Santral dişler, lateral dişler ve kanin dişleri en sık etkilenen dişlerdir (Cunha et al., 2001).

4. Sistemik Faktörler

Büyüyen dokuların yüksek metabolik ihtiyacı, diş çıkarma sürecini etkileyebilir (Psoter et al., 2008). Endokrin bezlerinin bozulması genellikle dişler dahil olmak üzere tüm vücut üzerinde derin bir etkiye sahiptir. Hipotiroidizm, hipopitüitarizm, hipoparatiroidizm ve psödohipoparatiroidizm, gecikme ile ilişkili en yaygın endokrin bozukluklardır (Shaw & Foster, 1989).

Hipopitüitarizmde kranial tabanda yetersiz büyüme belirgindir. Kronik diş eti iltihabı genellikle mevcuttur. Bununla birlikte, bu durum maloklüzyon ve dişlerin çapraşıklığı ile ilgili olabilir (Dean, 2021).

5. Yer Darlığı

Çapraşıklık ve gömülmelerin etiyolojik faktörü olarak sıklıkla bahsedilir. Üst çene dişlerinin oluşumu ve sürmesi ile üst çenenin iskelet yapısı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, diş oluşumunda herhangi bir gecikme gözlemlenmemiş olmasına rağmen, kısalmış damak uzunluğunun üst çene 2. molar dişinin sürmesini geciktirdiği bulunmuştur (Peedikayil, 2011).

6. Travma

Travmatik diş yaralanmaları (TDI) pediatrik hastalarda nispeten yaygındır. Lüksasyon yaralanmaları en yaygın ve en şiddetli tiptir, çünkü sadece travma geçiren diş ve destekleyici dokulara zarar vermekle kalmaz, aynı zamanda sonraki daimi dişlerde de sekele yol açma riski taşır (Alfarraj, Alsaif, & Alsaad, 2022). Bir süt dişinin erken kaybı, üstteki mukozanın kalınlaşması nedeniyle daimi dişin gecikmiş sürmesi ile ilişkili olabilir (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018).

7. Sürme Sekestri:

Sürme sekestri, ilk daimi molar dişinin sürmesi sırasında çocuklarda zaman zaman görülebilir. Starkey ve Shafer (Starkey & Shafer, 1963), sekestri ağız mukozasında diş tüberküllerinin sürmesinden hemen önce veya hemen sonra, süren daimi molar dişin kuron kısmını kaplayan, canlı olmayan küçük bir kemik parçası olarak tanımlamıştır. Vaka çalışmaları, sürme sekestrilerinin dentin ve sementin yanı sıra folikül içinde oluşan sement benzeri bir maddeden oluştuğunu bildirmiştir (Dean, 2021).

Sürme sekestri genellikle belirgin semptomlar olmadan kendiliğinden düzelebilir (Dean, 2021).

B) Genetik Faktörler

Kemik rezorpsiyonundaki yapısal veya genetik bozukluklar, diş sürmesinde gecikmelere yol açabilir. Bu durum osteopetroz, sklerosteo, Carpenter

sendromu, Apert sendromu, kleidokraniyal displazi, piknodizostoz gibi çeşitli hastalıklarda gözlemlenebilir (Peedikayil, 2011). Kleidokranial displazide daimi diş sürmesi genellikle gecikir veya kısmen fazladan diş sayısı nedeniyle sürme başarısızlığı olur (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018).

Bazen bazı sendromlar veya genetik bozukluklar çenelerde çok sayıda tümör veya kist ile ilişkilidir. Gorlin sendromu, cherubizm ve Gardner sendromu, bu lezyonların diş sürmesine engel olması sonucu ortaya çıkabilecek bozukluklardır (Peedikayil, 2011).

Çeşitli çalışmalar, Down sendromunda süt dişlerinin sürme zamanı ve sırasının geciktüğünü, bunun özellikle üst ve alt santral ve lateral dişleri, kanin dişleri ve 1. molar dişlerini etkilediğini bildirmiştir (Jara, Ondarza, Blanco, & Valenzuela, 1993).

Durum Bozuklukları

Erüpsiyon bozuklukları, daimi bir diş folikülü üzerinde bağ dokusunun kalınlaşması nedeniyle gecikmeyi, sürme rehberliği olmaması sebebiyle ektopik erüpsiyonu ve kron veya kök malformasyonları olan dişlerde çapraşıklığı içerebilir (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018).

Transpozisyon

Aynı dental ark üzerinde komşu konumda bulunan iki dişin normal yerleşimlerinin birbirleriyle yer değiştirmesi şeklinde tanımlanan bir pozisyon anomalisidir. Etiyolojisi net olarak açıklanamasa da, kalıtsal yatkınlık, travma ve erüpsiyon sürecinde dişin migrasyonu gibi çeşitli etkenlerin oluşumda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu durum en fazla maksillada, özellikle de kanin dişlerde gözlenmektedir (Shapira & Kuftinec, 2001).

Enversiyon

Bu pozisyon anomalisinde dişler sürme yönüne ters oluşmuştur (Demirel & Bodrumlu, 2019). Mesiodensler bazen ters çevrilirler ve konumları santral dişlerin apeksleri üzerine sürmüş olmaktan, apeksleri üzerinde yatay konumda olmaya kadar değişebilir (Welbury, Duggal, & Hosey, 2018).

Ektopik Sürme

Kret uzunluğunun yetersizliği, diş hacminin fazlalığı veya çeşitli yerel faktörler, bir dişin anormal bir pozisyonunda sürmesine veya sürmeye çalışmasına neden olabilir. Bazen bu durum o kadar şiddetli olabilir ki, dişlerin gerçek anlamda yer değiştirmesi meydana gelebilir (Dean, 2021).

Ektopik sürmenin ortaya çıkmasında çeşitli lokal faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında kemik ve diş boyutları arasındaki uyumsuzluklar,

süt 2. molara ait kron formundaki gelişimsel farklılıklar, süt dişlerinde görülen ankiloz, molar dişlerin kalsifikasyonu ile erüpsiyonuna eşlik eden tüber bölgesindeki kemiğin büyümesinin zamanlamasındaki değişiklikler sayılabilir. Ayrıca daimi 1. moların sürme yönündeki sapmalar ile süpernumerer dişler de ektoptik sürmeye zemin hazırlayabilmektedir (Tirali, Erdemci, & Çehrelî, 2011).

Ektopik sürme genelde birden fazla kadranda meydana gelir ve maxillada daha sık görülür (Dean, 2021). Ektopik sürmenin görülme sıklığı en çok maksiller daimi molar ve kanin dişlerde, mandibular ikinci premolar ve kanin dişlerde ve maksiller lateral dişlerde ortaya çıkmaktadır (Kirmeier et al., 2009).

Primer Sürme Bozukluğu

Primer sürme bozukluğu, dişin sürme hattında herhangi bir mekanik engel, pozisyon anomalisi ya da sistemik bir hastalık bulunmamasına rağmen, sürme sürecinin kemik içindeki aşamada duraklaması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu durumun, diş folikülünde ortaya çıkan bir işlev bozukluğuna bağlı olarak sürme yolunda gerekli kemik rezorpsiyonunu başlatan biyolojik mekanizmaların etkin bir şekilde devreye girememesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Shafer, Hine, & Levy, 1983).

Primer sürme bozukluklarında belirli ortak özellikler dikkati çeker. Bu olgularda çoğunlukla posertior dişlerin anterior dişlere kıyasla daha fazla etkilendiği görülür. Diş genellikle ağız ortamına doğru sürmeye başlasa da, süreç belirli bir aşamada durur ve oklüzyona tam olarak ulaşamaz. Hem süt hem de daimi dişlerde ortaya çıkabilen bu durum, tek taraflı olabileceği gibi iki tarafı da etkileyebilir. Etkilenen daimi dişlerde zamanla ankiloz gelişme eğilimi vardır. Ayrıca bu dişlere uygulanan ortodontik kuvvetler, çoğu zaman dişi ark içinde doğru pozisyona taşımak yerine ankiloz oluşumuna sebep olabilir. Bozukluk, bazı bireylerde aile öyküsü olmaksızın tek başına da görülebilmektedir (Proffit & Vig, 1981).

Sekonder Sürme Bozukluğu

Sekonder sürme bozukluklarında, etkilenen diş kemik bariyerini aşarak ağız içine sürmüş olmasına rağmen daha sonra infraoklüzyonda kalabilir (Raghoobar et al., 1989). Etiyolojisi hala belirsizdir. Diş ve çevresindeki kemik dokusu arasında ankiloz meydana geldiğinde, sadece dişin sürmesi engellenmekle kalmaz, aynı zamanda etkilenen bölgedeki alveolar kemiğin gelişimi de kısıtlanır. Komşu dişler normal sürme sürecine devam ettiğinden, etkilenen diş infraoklüzyona uğrar. Özellikle komşu dişlerin boşluğa doğru eğilmesi sonucu, bu durum maloklüzyon gelişimine yol açabilir (Roulías et al., 2022).

Kaynakça

- Aguiar, G. P., Jham, B. C., Magalhaes, C. S., Sensi, L. G., & Freire, A. R. (2009). A review of the biological and clinical aspects of radiation caries. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 10, 83–89.
- Alfarraj, J. H., Alsaif, F., & Alsaad, S. A. (2022). Management of delayed eruption in permanent incisor following intrusion injury of primary dentition: A case report. *International Medical Case Reports Journal*, 463–467.
- Bal, H., & Aydınтуğ, Y. (1991). Endokrin sistem hastalıklarında ağız belirtileri. *GÜ Diş Hek Fak Der*, 2, 197–204.
- Choukroune, P., Cyaden Scientific Team. (2017). Tooth eruption disorders associated with systemic and genetic diseases: Clinical guide. *Journal of Dentofacial Anomalies and Orthodontics*, 20, 402.
- Craddock, H. L., & Youngson, C. C. (2004). Eruptive tooth movement—the current state of knowledge. *British Dental Journal*, 197, 385–391.
- Cunha, R. F., Boer, F. A., Torriani, D. D., & Frossard, W. T. (2001). Natal and neonatal teeth: Review of the literature. *Pediatric Dentistry*, 23, 158–162.
- Dean, J. A. (Ed.). (2021). *McDonald and Avery's dentistry for the child and adolescent* (E-book). Elsevier Health Sciences.
- Demirel, T., & Bodrumlu, E. H. (2019). Sürme anomalileri. *Journal of International Dental Sciences*, 3, 141–146.
- El Khatib, K., Abouchadi, A., Nassih, M., Rzin, A., Jidal, B., Danino, A., Malka, G., & Bouazzaoui, N. (2005). Natal teeth: Apropos of five cases. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillofaciale*, 106, 325–327.
- Gülhan, A. (1974). *Pedodonti* (pp. 108–109). İstanbul: Yenilik Basımevi.
- Hernandez, J. M. (2002). Mecanismos y teorías de la erupción dentaria. Estado actual. *Revista Europea de Odonto-Estomatología*, 14, 349–356.
- Jang, D. H., Chae, Y. K., Lee, K. E., Nam, O. H., Lee, H. S., Choi, S. C., & Kim, M. S. (2023). Determination of the range of intervention timing for supernumerary teeth using the Korean health insurance review and assessment service database. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 47(1).
- Jara, L., Ondarza, A., Blanco, R., & Valenzuela, C. (1993). The sequence of eruption of the permanent dentition in a Chilean sample with Down's syndrome. *Archives of Oral Biology*, 38(1), 85–89.
- Kirmeier, R., Truschnegg, A., Payer, M., Malyk, J., Dagghi, S., & Jakse, N. (2009). The supernumerary nasal tooth. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 38(11), 1219–1222.

- Markou, I., Kana, A., & Arhakis, A. (2012). Natal and neonatal teeth: A review of the literature. *Balkan Journal of Stomatology*, 16, 132–140.
- Marjianto, A., Sylvia, M., & Wahlujo, S. (2019). Permanent tooth eruption based on chronological age and gender in 6–12-year-old children on Madura. *Dental Journal*, 52(2), 100–104.
- Page, R. C., Sims, T. J., Delima, A. J., Bimstein, E., Needleman, H. L., & Van Dyke, T. E. (2001). The relationship between periodontitis and systemic diseases and conditions in children, adolescents and young adults. In E. Bimstein, H. Needleman, N. Karimbux, & T. E. Van Dyke (Eds.), *Periodontal and gingival health and diseases: Children, adolescents and young adults* (pp. 107–143). London: Martin Dunitz Ltd.
- Peedikayil, F. C. (2011). Delayed tooth eruption. *e-Journal of Dentistry*, 1(4).
- Piloni, M. J., & Ubios, A. M. (1996). Impairment of molar tooth eruption caused by X-radiation. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 9, 87–92.
- Pooja, U., Lokesh, N. K., Alle, R. S., & Trivedi, M. (2021). A study to compare and correlate the status of maturation in growing individuals using chronological age dental maturation and cervical vertebrae maturation. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 14(Suppl 1), S50.
- Proffit, W. R., & Vig, W. L. (1981). Primary failure of eruption: A possible cause of posterior open bite. *American Journal of Orthodontics*, 80, 173–190.
- Psoter, W., Gebrian, B., Prophete, S., Reid, B., & Katz, R. (2008). Effect of early childhood malnutrition on tooth eruption in Haitian adolescents. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 36, 179–189.
- Raghoobar, G.M., Boering, G., Jansen, H.W., & Vissink, A. (1989). Secondary retention of permanent molars: a histologic study. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 18 8, 427-3.
- Roulas, P., et al. (2022). Teeth eruption disorders: A critical review. *Children*, 9(6), 771.
- Shafer, W. G., Hine, M. K., & Levy, B. M. (1983). *A textbook of oral pathology* (4th ed., pp. 66–69). Philadelphia, PA: W. B. Saunders.
- Shapira, Y., & Kuftinec, M. M. (2001). Maxillary tooth transpositions: Characteristic features and accompanying dental anomalies. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 119, 127–134.
- Shaw, L., & Foster, T. D. (1989). Size and development of the dentition in endocrine deficiency. *Journal of Pedodontics*, 13, 155–160.
- Starkey, P. E., & Shafer, W. G. (1963). Eruption sequestra in children. *Journal of Dentistry for Children*, 30, 84–86.

- Suri, L., Gagari, E., & Vastardis, H. (2004). Delayed tooth eruption: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. A literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 126(4), 432–445.
- Tirali, E., Erdemci, Z., & Çehreli, B. (2011). Sürme anomalileri. *GÜ Diş Hek Fak Derg*, 28(3), 217–223.
- Welbury, R., Duggal, M. S., & Hosey, M. T. (Eds.). (2018). *Paediatric dentistry*. Oxford University Press.

BÖLÜM 59

Periodontal Tedavide Sistemik Antibiyotikler ve Akılcı Kullanım İlkeleri

Bülent Ulaştan¹

¹ Arş. Gör. , Dicle Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı,
ORCID: 0009-0004-0459-8318

1. Giriş

Periodontal hastalıklar, dişleri çevreleyen destek dokuların kronik enfeksiyonları olup, erişkin yaş grubunda diş kaybının en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Kassebaum ve ark., 2014). 2017 sınıflaması ile birlikte periodontitis, evre ve grade kavramları üzerinden tanımlanmakta; hastalığın şiddeti, yaygınlığı ve ilerleme hızı dikkate alınarak daha bireyselleştirilmiş tedavi planları önerilmektedir (Tonetti ve ark., 2018). Günlük klinik pratikte periodontal tedavinin temelini; etkili plak kontrolü, kök yüzeyi düzleştirme ve hastaya özgü risk faktörlerinin (sigara, diyabet, stres, ilaç kullanımı vb.) yönetimi oluşturmaktadır (Sanz ve ark., 2020).

Buna karşın bazı hastalarda, özellikle genç yaşta ortaya çıkan ve hızlı ilerleyen olgularda ya da sistemik risk faktörlerinin eşlik ettiği durumlarda yalnızca mekanik tedavi ile yeterli klinik yanıt elde edilemeyebilir (Herrera ve ark., 2002). Bu tip tablolar, ek antimikrobiyal yaklaşımların gündeme gelmesine neden olmuştur. Sistemik antibiyotikler, bu çerçevede uzun yıllardır periodontitis tedavisine yardımcı olarak kullanılan ajanlardır (Haffajee ve ark., 2003). Ancak son yıllarda antibiyotik direncindeki dramatik artış, tüm sağlık alanlarında olduğu gibi periodontolojide de “akılcı antibiyotik kullanımı” kavramını zorunlu hale getirmiştir (World Health Organization, 2015).

Diş hekimliği kaynaklı gereksiz antibiyotik reçetelerinin, toplumdaki direnç yüküne kayda değer katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Kulis ve ark., 2025). Bu nedenle periodontal tedavide sistemik antibiyotik kullanımına karar verilirken; olası faydanın, yan etki ve direnç riskleriyle dikkatle dengelenmesi gerekmektedir. Bu bölümde, periodontal tedavide sistemik antibiyotiklerin yeri, endikasyonları ve akılcı kullanım ilkeleri güncel literatür verileriyle değerlendirilecektir.

2. Periodontal hastalıklarda antimikrobiyal tedavinin konumu

Periodontitis günümüzde tek bir patojenle ilişkili basit bir enfeksiyon olarak değil, disbiyotik bir biyofilm ve konağın immün yanıtı arasındaki karmaşık etkileşimin sonucu olarak değerlendirilmektedir (Frencken ve ark., 2017). Tedavinin birincil hedefi, patojenik biyofilmin kontrol altına alınması ve periodontal inflamasyonun azaltılmasıdır (Sanz ve ark., 2020). Bu hedefe ulaşmak için ilk basamak tedavi, tüm dünyada kabul gördüğü üzere, ağız hijyen eğitimi ve kök yüzeyi düzleştirmeden oluşan mekanik biyofilm kontrolüdür (Herrera ve ark., 2002).

Bununla birlikte klinikte; yaygın ve derin ceplerin bulunduğu, genç erişkinlerde hızlı ataşman kaybı izlenen, önceki tedavilere yetersiz yanıt veren ya da diyabet ve sigara gibi ek risk faktörleri taşıyan hastalarla sıklıkla karşılaşilmektedir (Alassy ve ark., 2021). Bu tür vakalarda, yalnızca mekanik tedaviye güvenmek yerine adjuvan antimikrobiyal yaklaşımlar

değerlendirilmekte; sistemik antibiyotikler de bu seçenekler arasında yer almaktadır (Teughels ve ark., 2020).

Antimikrobiyal ajanlar periodontal tedavide üç ana grupta ele alınabilir: sistemik antibiyotikler, lokal antibiyotik uygulamaları ve antiseptik/biyolojik ajanlar (Herrera ve ark., 2020). Sistemik antibiyotiklerin teorik avantajı, tüm ağız içindeki periodontal ceplere ve ekstraoral rezervuarlara ulaşabilmeleridir. Ancak tam da bu nedenle, sistemik yan etkiler ve direnç gelişimi açısından en çok tartışılan grup da sistemik ajanlardır (Teughels ve ark., 2020). EFP S3 rehberi, rutin kullanım yerine yalnızca iyi tanımlanmış endikasyonlarda, mekanik tedavinin yanına eklenmesini önermektedir (Sanz ve ark., 2020).

3. Kullanılan başlıca sistemik antibiyotikler ve etki özellikleri

Periodontal tedavide tercih edilen sistemik antibiyotikler, hedef mikroorganizma profili, biyofilm penetrasyonu, farmakokinetik davranış ve yan etki profili göz önünde bulundurularak seçilir (Haffajee ve ark., 2003). Güncel klinik ve deneysel veriler ışığında en sık değerlendirilen protokoller amoksisilin–metronidazol kombinasyonu, metronidazol tek başına, azitromisin ve doksisisiklidir (Teughels ve ark., 2020).

Amoksisilin–metronidazol rejimi, hem fakültatif hem de obligat anaerob bakterilere karşı geniş spektrumlu etkinliği nedeniyle özellikle agresif veya yaygın periodontitis olgularında öne çıkmaktadır (Sgolastra ve ark., 2021). Genellikle günde üç kez 500 mg amoksisilin ve 400–500 mg metronidazolün 7–10 gün süreyle, tam ağız kök yüzeyi düzleştirme ile eş zamanlı uygulanması önerilmektedir (Herrera ve ark., 2002). Meta-analizlerde bu kombinasyonun, yalnızca mekanik tedaviye kıyasla sondalama cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancında ek fayda sağladığı bildirilmiştir (Teughels ve ark., 2020).

Metronidazol tek başına; özellikle siyah pigmentli anaeroblar ve diğer obligat anaerobların baskın olduğu durumlarda değerlendirilmiş, ancak kombine protokollere göre sınırlı etki bildirilmiştir (Teughels ve ark., 2020). Azitromisin ise uzun yarı ömrü, dokuya yüksek penetrasyonu ve kısa tedavi süresi nedeniyle cazip görünmekle birlikte, çalışmaların heterojenliği ve makrolid direnci endişeleri nedeniyle hangi hasta gruplarında gerçek bir avantaj sağladığı net değildir (Kherul Anuwar ve ark., 2022).

Doksisisiklin hem antimikrobiyal etkisi hem de matriks metaloproteinazları inhibe eden konak yanıtını modüle edici özelliği nedeniyle farklı doz ve şemalarla çalışılmıştır (Zhang ve ark., 2025). Subantimikrobiyal doz preparatlar esas olarak konak yanıtını hedeflerken, klasik doz doksisisiklin özellikle diyabetik periodontitis hastalarında adjuvan tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir (Eickholz ve ark., 2007). Ancak mevcut meta-analizler, klinik kazanımların sınırlı ve heterojen olduğunu göstermektedir (Sun ve ark., 2025).

4. Klinik endikasyonlar: Hangi hastada sistemik antibiyotik düşünölmeli?

EFP S3 rehberi ve çeşitli sistematik derlemeler, evre I–III periodontitisli sistemik sağlıklı olgularda sistemik antibiyotiklerin rutin kullanımını desteklememektedir (Sanz ve ark., 2020; Khattri ve ark., 2020). Bu nedenle günlük pratikte şö soruya net yanıt verilmelidir: “Bu hastada antibiyotik eklemesem ne kaybederim?” Yalnızca klinik ve radyografik olarak yüksek risk profili taşıyan veya tedaviye dirençli görönen tablolar için sistemik antibiyotik düşünölmelidir (Teughels ve ark., 2020).

Literatür temel alınarak sistemik antibiyotik kullanımının en çok tartışıldığı klinik durumlar şö şekilde özetlenebilir:

- Genç hastalarda görölen, hızlı ataşman kaybı ve ileri kemik yıkımı ile karakterize, çok sayıda derin cep içeren olgular (Sgolastra ve ark., 2021).
- Evre III–IV, grade C periodontitis; sigara, kötü kontrollü diyabet veya immünsüpresyon gibi ek risk faktörleri eşlik ediyor ve yoğun mekanik tedaviye rağmen derin ceplerin anlamlı kısmı devam ediyorsa (Teughels ve ark., 2020).
- Yaygın periodontal apseler, nekrotizan periodontal hastalıklar ve sistemik bulguların (ateş, halsizlik, lenfadenopati) eşlik ettiği akut enfeksiyon tabloları (Alassy ve ark., 2021).
- Periodontal enfeksiyonun ciddi sistemik komplikasyon riski taşıdığı, ağır sistemik hastalığı veya immünsüpresyonu olan özel olgular (Kherul Anuwar ve ark., 2022).

Bu endikasyonların tümünde antibiyotikler, kapsamlı mekanik tedavinin yerine değil; aynı zamanda, iyi planlanmış bir enstrümantasyon protokolünün parçası olarak değerlendirilmelidir (Herrera ve ark., 2002).

5. Etkinlik ve sınırlılıklar: Kanıtların genel değeriendirme

Sistemik antibiyotiklerin periodontal tedaviye katkısı, çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve meta-analiz ile incelenmiştir (Haffajee ve ark., 2003). Erken dönem sistematik derlemeler, özellikle amoksisilin–metronidazol kombinasyonunun kronik ve agresif periodontitis vakalarında sondalama cep derinliği ve klinik ataşman düzeyinde ek iyileşme sağladığını göstermiştir (Herrera ve ark., 2002).

Teughels ve arkadaşlarının meta-analizi, sistemik antibiyotik eklenen gruplarda 6–12 aylık takipte yaklaşık 0,5 mm düzeyinde ek cep derinliği azalması ve ataşman kazancı bildirirken; bu etkinin özellikle derin başlangıç ceplerinde daha belirgin olduğunu vurgulamaktadır (Teughels ve ark., 2020). Sgolastra ve ark. tarafından yapılan ağ meta-analizinde, kronik periodontitis tedavisinde amoksisilin–metronidazol kombinasyonu en etkili protokol olarak öne çıkmış,

metronidazol ve azitromisinin daha sınırlı fakat pozitif etkiler gösterdiği raporlanmıştır (Sgolastra ve ark., 2021).

Diğer taraftan Cochrane derlemesinde; çalışmaların tasarımı, antibiyotik şemaları ve hasta profilleri arasındaki farklılıklar nedeniyle kanıt kalitesi genellikle orta–düşük olarak değerlendirilmiş, uzun dönem (örneğin 3–5 yıl) etkiler konusunda veri eksikliği vurgulanmıştır (Khattari ve ark., 2020). Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalar, sistemik antibiyotik eklenmesinin periodontal parametrelerde kısmi iyileşme sağladığını, ancak glisemik kontrol üzerine etkilerin tutarsız olduğunu bildirmektedir (Wu ve ark., 2023).

Lokal antimikrobiyal uygulamalarla kıyaslandığında, sistemik antibiyotiklerin sağladığı ek faydanın çoğu durumda sınırlı olduğu, buna karşın yan etki ve direnç riskinin daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (Herrera ve ark., 2020; de Molon ve ark., 2024). Bu nedenle birçok rehber, öncelikle mekanik tedavi ve gerektiğinde lokal antimikrobiyal ajanların değerlendirilmesini; sistemik antibiyotiklerin ise gerçekten yüksek riskli, seçilmiş olgulara saklanması önermektedir (Sanz ve ark., 2020).

6. Sistemik antibiyotik kullanımına bağlı riskler

Sistemik antibiyotik kullanımına karar verirken yalnızca beklenen klinik faydayı değil, olası yan etkileri ve uzun vadeli sonuçları da dikkate almak gerekir (Teughels ve ark., 2020). En sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal yakınmalar, alerjik reaksiyonlar ve baş ağrısı gibi nispeten hafif durumlardır (Haffajee ve ark., 2003). Ancak klindamisin ve florokinolonlar gibi bazı ajanlar, *C. difficile* ilişkili kolit, tendon hasarı ve kardiyak ritim bozuklukları gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (Kulis ve ark., 2025).

Antibiyotiklerin ağız içi, intestinal ve vajinal mikrobiyota üzerinde yarattığı disbiyoz, dirençli mikroorganizmaların seçilimine ve fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir (Kulis ve ark., 2025). Dünya Sağlık Örgütü, antimikrobiyal direnci küresel halk sağlığını tehdit eden başlıca sorunlardan biri olarak tanımlamış ve tüm sağlık profesyonellerine reçete davranışlarını gözden geçirme çağrısında bulunmuştur (World Health Organization, 2015). Bu çerçevede periodontologlar ve diş hekimleri de antimikrobiyal dirençle mücadelede kilit meslek grupları arasında yer almaktadır (Mendelson ve ark., 2015).

7. Diş hekimliğinde antibiyotik reçete örüntüleri ve periodontolojinin rolü

Diş hekimlerinin, ülkeye göre değişmekle birlikte, toplam insan antibiyotik reçetelerinin önemli bir kısmından sorumlu olduğu bilinmektedir (FDI World Dental Federation, 2024). Ulusal ve bölgesel çalışmalarda diş hekimliği kaynaklı antibiyotik reçetelerinin, ayaktan antibiyotik kullanımının %10'undan fazlasını oluşturabildiği; geniş spektrumlu ajanların sıklıkla tercih edildiği bildirilmiştir (Şutej ve ark., 2024; Huynh ve ark., 2025).

Son yıllarda yapılan sistematik derlemeler, diş hekimleri arasında antibiyotik endikasyonları, doz ve süre konusunda bilgi eksiklikleri yanı sıra hasta baskısı, zaman kısıtı ve medikolegal kaygıların da reçete davranışlarını etkilediğini göstermektedir (Teoh ve ark., 2024). Mendez-Romero ve arkadaşlarının meta-analizinde; denetim, geribildirim ve hedeflenmiş eğitim programları içeren müdahalelerin diş hekimliğinde uygunsuz antibiyotik kullanımını belirgin şekilde azaltabildiği raporlanmıştır (Mendez-Romero ve ark., 2025).

Periodontoloji alanında sistemik antibiyotikler çoğunlukla ileri olgular ve agresif seyirli tablolar için ayrılmış olsa da, hafif–orta şiddette kronik periodontitisli hastalarda halen gereksiz reçetelerle karşılaşılabilir (Sanz ve ark., 2020; Kulis ve ark., 2025). Bu durum, hem klinik rehberlerin daha etkin yaygınlaştırılmasını hem de periodontoloji pratiğinde antibiyotik yönetimine özel protokoller oluşturulmasını gerektirmektedir (FDI World Dental Federation, 2024).

8. Akılcı sistemik antibiyotik kullanımı için temel ilkeler

Akılcı antibiyotik kullanımı, özünde “doğru hastaya, doğru ilacı, doğru doz ve sürede vermek” olarak özetlenebilir (RCS England Faculty of Dental Surgery, 2020). Periodontal tedavi bağlamında bu ilkenin hayata geçirilebilmesi için şu noktalara dikkat edilmelidir:

- Her hastada önce mekanik tedavi ve risk faktörü kontrolü planlanmalı, antibiyotik ancak bu basamaklar yetersiz kaldığında düşünülmelidir (Sanz ve ark., 2020).
- Endikasyonlar dar ve net tutulmalı; düşük riskli, hafif–orta şiddette periodontitis olgularında sistemik antibiyotik kullanılmamalıdır (Teughels ve ark., 2020).
- Kullanılacak ajan, güncel kılavuzlar ve meta-analizler temel alınarak seçilmeli; amoksisilin–metronidazol kombinasyonu gibi en güçlü kanıta sahip protokoller dahi yalnızca uygun hastalarda tercih edilmelidir (Sgolastra ve ark., 2021).
- Tedavi süresi mümkün olan en kısa etkin süre ile sınırlandırılmalı, “her ihtimale karşı uzun süre” yaklaşımından kaçınılmalıdır (Khattari ve ark., 2020).
- Hastaya, antibiyotiğin neden verildiği, nasıl kullanılacağı ve olası yan etkiler hakkında açık bilgi verilmeli; tedavinin yarıda kesilmesinin direnç riskini artıracakı belirtilmelidir (Teoh ve ark., 2024).
- Kliniklerde antibiyotik reçeteleri düzenli olarak gözden geçirilmeli, uygunsuz reçete oranlarını azaltmaya yönelik denetim ve geribildirim mekanizmaları kurulmalıdır (Mendez-Romero ve ark., 2025).

- Uygun olgularda lokal antimikrobiyal uygulamalar, fotodinamik tedavi ve diğer non-antibiyotik yaklaşımlar, sistemik antibiyotiklere alternatif veya tamamlayıcı seçenekler olarak değerlendirilmelidir (Herrera ve ark., 2020; de Molon ve ark., 2024).

9. Sonuç

Sistemik antibiyotikler, periodontitis tedavisinde mekanik biyofilm kontrolünün yerine geçebilecek bir “kolay çözüm” değil; belirli hasta gruplarında dikkatle kullanılacak adjuvan ajanlar olarak görülmelidir (Teughels ve ark., 2020). Mevcut kanıtlar, özellikle yaygın ve hızlı seyirli olgularda, amoksisilin–metronidazol kombinasyonunun kısa ve orta vadede ek klinik fayda sağlayabildiğini, ancak bu etkinin çoğu hasta için mütevazı düzeyde olduğunu göstermektedir (Herrera ve ark., 2002; Sgolastra ve ark., 2021).

Buna karşılık, yan etkiler, mikrobiyota üzerinde yarattığı değişiklikler ve antimikrobiyal direnç riski dikkate alındığında, sistemik antibiyotiklerin yalnızca net endikasyonlar varlığında ve kısa süreli protokollerle kullanılması gerektiği açıktır (World Health Organization, 2015; Kulis ve ark., 2025). Periodontoloji alanında akılcı antibiyotik kullanımı; klinik rehberlere uyum, düzenli mesleki güncelleme, hasta eğitimi ve kurum düzeyinde antibiyotik yönetimi programları ile desteklenmelidir (FDI World Dental Federation, 2024).

Sonuç olarak, periodontistlerin kendilerini yalnızca “periodontal dokuları tedavi eden hekimler” olarak değil, aynı zamanda “antibiyotik stewardı” olarak görmeleri; reçete ettikleri her antibiyotik için gerekli olup olmadığını sorgulamaları ve tedavi kararlarını güncel bilimsel kanıtlara dayandırmaları, hem bireysel hasta yararı hem de küresel halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır (Mendelson ve ark., 2015).

Kaynaklar

1. Alassy, H., Pizarek, J. A., Kormas, I., Pedercini, A., & Wolff, L. F. (2021). Antimicrobial adjuncts in the management of periodontal and peri-implant diseases and conditions: A narrative review. *Frontiers of Oral and Maxillofacial Medicine*, 3, 16.
2. de Molon, R. S., Rabelo, C. C., Pacheco, R. L., & Pereira, M. G. (2024). The efficacy of topical or systemic antibiotics as adjuvants to non-surgical periodontal therapy: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(16), 4763.
3. Eickholz, P., Kaltschmitt, J., Berbig, J., Reitmeir, P., & Pretzl, B. (2007). Systemic doxycycline and nonsurgical periodontal treatment in diabetic patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(3), 214–220.
4. FDI World Dental Federation. (2024). Antibiotic stewardship in dentistry. Erişim adresi: <https://www.fdiworldddental.org>
5. Frencken, J. E., Sharma, P., Stenhouse, L., Green, D., Lavery, D., & Dietrich, T. (2017). Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis: A comprehensive review. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(Suppl 18), S94–S105.
6. Haffajee, A. D., Socransky, S. S., & Gunsolley, J. C. (2003). Systemic anti-infective periodontal therapy: A systematic review. *Annals of Periodontology*, 8(1), 115–181.
7. Herrera, D., Alonso, B., de Arriba, L., Santa Cruz, I., Serrano, C., & Sanz, M. (2020). Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(Suppl 22), 239–256.
8. Herrera, D., Sanz, M., Jepsen, S., Needleman, I., & Roldán, S. (2002). A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(Suppl 3), 136–159.
9. Huynh, C. V. T., & ark. (2025). Outpatient antibiotic prescribing by general dentists in the community: A national study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 80(7), 1890–1900.
10. Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J., & Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: A systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research*, 93(11), 1045–1053.
11. Kherul Anuwar, A. H., Md Din, M. F., Abdul Wahab, R., & Abdul Hamid, N. (2022). Systemic antibiotics as an adjunct to subgingival debridement in the treatment of periodontitis. *Antibiotics*, 11(12), 1716.

12. Khattri, S., Kumbargere Nagraj, S., Arora, A., Eachempati, P., Johnson, T., & Lodi, G. (2020). Adjunctive systemic antimicrobials for the non-surgical treatment of periodontitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(11), CD012568.
13. Kulis, E., & ark. (2025). A comprehensive review of antibiotic resistance in the oral cavity and dentistry. *Antibiotics*, 14(8), 828.
14. Llambés, F., Silvestre, F. J., Hernández-Mijares, A., Guiha, R., & Caffesse, R. (2005). Effect of non-surgical periodontal treatment with or without doxycycline on the periodontium of type 1 diabetic patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(8), 915–920.
15. Mendelson, M., & Matsoso, M. P. (2015). The World Health Organization global action plan for antimicrobial resistance. *South African Medical Journal*, 105(5), 325.
16. Mendez-Romero, J., Rodríguez-Fernández, A., Ferreira, M., & ark. (2025). Interventions to improve antibiotic use among dentists: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 80(6), 1494–1506.
17. RCS England Faculty of Dental Surgery. (2020). *Antimicrobial prescribing in dentistry: Good practice guidelines (3rd ed.)*. Royal College of Surgeons of England.
18. Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Beglundh, T., & ark. (2020). Treatment of stage I–III periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(Suppl 22), 4–60.
19. Šutej, I., Bašić, K., Šegović, S., & Peroš, K. (2024). Antibiotic prescribing trends in dentistry during ten years' period: Croatian national study. *Antibiotics*, 13(9), 873.
20. Sun, G., & ark. (2025). The impact of systemic and topical antimicrobial therapy as an adjunct to non-surgical periodontal therapy. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 34(5), 681–693.
21. Teoh, L., Stewart, K., Marino, R. J., & McCullough, M. J. (2024). A systematic review of dental antibiotic stewardship interventions. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 52(4), 256–270.
22. Teughels, W., Dhondt, R., Dekeyser, C., Quirynen, M., & ark. (2020). Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(Suppl 22), 257–281.

23. Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20), S149–S161.
24. World Health Organization. (2015). Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization.
25. Wu, S. Y., & ark. (2023). Systemic antibiotics adjuvants to scaling and root planing in type 2 diabetic and periodontitis individuals: Systematic review with network meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*, 122(9), 845–857.
26. Zhang, Z., & ark. (2025). Systemic doxycycline as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in diabetic periodontitis: A meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, 16, 1479152.

BÖLÜM 60

Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus İzolatlarında mecA Geni ve Antibiyotik Direncindeki Rolü

Ömer Akgül¹

¹ Doç. Dr., Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Türkiye, 0000-0002-8757-2970

Giriş

Hem sağlıklı hem de bağışıklık sistemi zayıflamış kişiler, çok amaçlı patojen *Staphylococcus aureus*'tan pnömoni, bakteremi, osteomyelit, endokardit ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi çeşitli enfeksiyonlara yakalanabilir. İnsanların yaklaşık %20-30'u asemptomatik burun taşıyıcısıdır ve bu da hastalığın kamusal ve tıbbi ortamlarda yayılmasını kolaylaştırır. *Staphylococcus aureus* enfeksiyonları yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir ve küçük cilt apselerinden ciddi invaziv hastalıklara kadar değişebilir. Tedavi, organizmanın biyofilm oluşturma ve çeşitli antibiyotiklere karşı direnç gösterme kapasitesi nedeniyle daha da zorlaşır. Uyum sağlama yeteneği nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve bu durum, özellikle β -laktamlara karşı direnç gelişimini tetiklemiştir (1). 1940'larda penisilinin keşfi devrim niteliğindedir, ancak β -laktam halkasını hidrolize eden ve antibiyotiği etkisiz hale getiren β -laktamaz üretimi nedeniyle hızla direnç gelişti.

1940'larda *S. aureus*'ta penisilin direncine dair ilk raporlar görüldü ve plazmid kodlu β -Laktamazlar klinik izolatlar arasında hızla yayıldı. Sonuç olarak, metisilin ve diğer β -laktamaz dirençli antibiyotikler dirençli suşlarla savaşmak için geliştirildi (2). Metisilin ilk olarak 1959'da piyasaya sürüldüğünde iyi sonuç verdi. Ancak 1961'de, düşük afiniteli penisilin bağlayıcı bir protein olan PBP2a'yı kodlayan *mecA* geninin neden olduğu metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) gelişti. MRSA ilk olarak postoperatif enfeksiyonlardan muzdarip hastalardan alınan klinik örneklerde keşfedildi, ancak bu raporlar hastanelerle sınırlıydı. MRSA birçok β -laktam antibiyotiğe dirençli olduğundan, hızlı yayılması yeni tedavi yaklaşımları gerektirdi. MRSA'nın patojenitesinin önemli bir bileşeni olan PBP2a, *S. aureus*'un β -laktamların varlığında hücre duvarı sentezini sürdürmesini sağlayarak metisilin, oksasilin ve sefalosporinler gibi ilaçları etkisiz hale getirir. Hareketli bir genetik eleman olan SCCmec, yatay gen transferi yoluyla *mecA*'yı kromozoma entegre ederek bu direncin oluşmasını sağlar. MRSA, küresel yayılımı nedeniyle günümüzde hastane kaynaklı ve toplum enfeksiyonlarının başlıca nedenlerinden biridir (3). Farklı genetik ve klinik özelliklere sahip olan MRSA, üç ayrı epidemiyolojik gruba ayrılmıştır: hastane kaynaklı (HA-MRSA), toplum kaynaklı (CA-MRSA) ve çiftlik hayvanlarıyla ilişkili (LA-MRSA). Bu suşların virülansları, direnç örüntüleri ve bulaşma dinamikleri değişkenlik gösterir; sağlıklı popülasyonlarda CA-MRSA, 1990'larda önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. LA-MRSA'nın ortaya çıkışı, özellikle tarımsal ortamlarda zoonotik bulaşmanın tehlikelerine dikkat çekmektedir (4). 2025 yılında yapılan küresel bir gözetim çalışmasına göre hastanelerde MRSA yaygınlığı %20 ila %60 arasında değişiyordu; düşük kaynaklı bölgelerde oranlar daha yüksekti ve bu da ölüm oranlarını ve tıbbi masrafları artırıyordu. Uluslararası eyleme ihtiyaç, her yıl meydana gelen 700.000 antimikrobiyal dirençle ilişkili ölüme MRSA'nın katkısını vurgulayan Dünya Sağlık Örgütü'nün 2025 raporunda vurgulandı. Yetersiz enfeksiyon kontrol önlemleri nedeniyle

yük, düşük ve orta gelirli ülkelerde en fazladır. MecA'nın dirençteki kritik rolü, küresel olarak MRSA izolatlarının %90'ından fazlasında MecA'yı keşfeden 2025 tarihli başka bir çalışmayla doğrulandı. Bu çalışmanın 10.000 klinik izolat üzerindeki analizine göre MecA, β -laktam direncinin ana nedenidir. Yaygınlıktaki bölgesel farklılıklar antibiyotik aşırı kullanımıyla ilişkilidir. Sonuçlar, terapötiklerin geliştirilmesinde mecA'yı hedeflemenin ne kadar acil olduğunu vurgulamaktadır (5).

mecA Geni ve Genetik Bağlamı

Hayvanlarda komensal bir bakteri olan ve veterinerlik ortamlarında antibiyotik kullanımıyla seçilmiş olabilecek *Staphylococcus sciuri*, yatay gen aktarımı yoluyla mecA geninin kaynağı olabilir. 2001 yılında çiftlik hayvanlarından izole edilen *S. sciuri* izolatlarında MecA homologları bulunmuş ve bu da bakterinin direnç genleri için bir rezervuar görevi görebileceğini göstermektedir. Tarım ve tıpta β -laktamların kullanımı, genin *S. aureus*'a aktarımı üzerinde seçici bir baskı oluşturmuş olabilir. Bu gen, *S. aureus* kromozomunda orfX lokusunda entegre olan ve boyutları 20 ila 70 kb arasında değişen hareketli bir genetik eleman olan Staphylococcal Cassette Chromosome mec'de (SCCmec) bulunur.

SCCmec ilk olarak 2000 yılında tanımlandığında, direnç genlerinin yayılması için bir ortam görevi gördüğü anlaşıldı. MRSA'nın uyum yeteneğini artırmak için, ekstra direnç belirleyicileri kodlayan değişken bölgelere sahiptir (6). Bölgeye özgü entegrasyon ve eksizyon, SCCmec'in bileşenleri olan mec gen kompleksi (mecA, mecR1, mecI) ve ccr gen kompleksi (kaset kromozom rekombinasyonları ccrA, ccrB veya ccrC) tarafından gerçekleştirilir. 2004 yılında yapılan çalışma, mec ve ccr kombinasyonlarına dayanarak SCCmec'i farklı tiplere ayırarak epidemiyolojik eğilimleri etkileyen yapısal çeşitliliği ortaya koymuştur. Şu anda bilinen 14 SCCmec tipi bulunmaktadır; tip I-III HA-MRSA'da, tip IV-V ise CA-MRSA'da daha yaygındır (7).

PBP2a, mecA geni tarafından kodlanır ve ekspresyonu sensör-transdüser mecR1 ve baskılayıcı mecI tarafından kontrol edilir. MecI, β -laktamlar mevcut olmadığında mecA transkripsiyonunu baskılar; β -laktamlara maruz kalma, mecR1'i aktive eder ve bu da mecI'yi keserek mecA'yı indükler. mecR1-mecI düzenleyici sistemi 2013 yılında ayrıntılı olarak incelenmiştir. mecI'nin β -laktam kaynaklı sinyallemede proteazlar tarafından kesildiği ve bunun antibiyotik stresine yanıt olarak PBP2a'nın hızla üretilmesini sağladığı bulunmuştur (8). On dört farklı SCCmec türü vardır ve HA-MRSA, tip I-III (daha büyük, daha az hareketli) ile bağlantılıyken, CA-MRSA ve LA-MRSA, tip IV ve V (daha küçük, oldukça bulaşıcı) ile bağlantılıdır. Tip IV'ün kompakt boyutu, *S. aureus* klonları arasındaki hareketliliğini artırarak, standartlaştırılmış isimlendirmeyi oluşturan Uluslararası SCCmec Çalışma Grubu'nun 2009 sınıflandırmasına göre CA-MRSA salgınlarına neden olur (9). 2025 tarihli bir çalışmada, kümes hayvanı

çiftliklerinden elde edilen LA-MRSA'da yeni SCCmec varyantları keşfedilmiş ve bu durum, tarımda antibiyotik kullanımının evrimi yönlendirmeye devam ettiğini göstermektedir. Bu izolatların tüm genom dizilimi, farklı CCR gen kombinasyonlarını belirleyerek zoonotik konak adaptasyonunu ve olası insan bulaşmasını düşündürmektedir. Direnç, mecA yayılımını destekleyen SCCmec'in genetik esnekliği tarafından daha da kötüleştirilmektedir (10).

mecA Tarafından Sağlanan Direnç Mekanizması

Doğal penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP'ler 1-4) aksine, β -laktam antibiyotiklere karşı düşük afiniteye sahip 76 kDa'lık bir transpeptidaz olan PBP2a, mecA geni tarafından kodlanır. 1985 yılında yapılan araştırma, PBP2a'nın β -laktam maruziyeti karşısında hücre duvarı sentezini sürdürdüğünü gösterdi ve bu da onun metisilin direncindeki rolünü doğruladı. Direnç, onu doğal PBP'lerden ayıran farklı aktif bölge yapısı sayesinde mümkün olmaktadır. Hücre duvarı bütünlüğü, doğal PBP'ler tarafından katalize edilen peptidoglikan çapraz bağlanmasına bağlıdır. Bununla birlikte, β -laktamlar D-Ala-D-Ala peptidini taklit ederek PBP'nin aktif bölgelerini bağlar ve hücre lizisine neden olan çapraz bağlanmayı önler. β -laktam etkisinin moleküler temeli, 1994 yılında yapılan bir çalışmada açıklığa kavuşturuldu; bu çalışma aynı zamanda yapısal taklitlerinin, bakteriyel hayatta kalma için gerekli bir süreç olan peptidoglikan sentezine nasıl müdahale ettiğini de ortaya koydu (11). PBP2a'nın değiştirilmiş aktif bölgesindeki bozulmuş β -laktam bağlama cebi, sefalosporinler, oksasilin ve metisilin gibi antibiyotiklerin etkili şekilde bağlanmasını engeller ve böylece hücre duvarlarının sentezine izin verir. 2001 yılında PBP2a'nın transpeptidaz alanındaki konformasyonel bir değişikliğin, β -laktam erişimini sterik olarak önleyen, düşük afiniteli bağlanmanın nedeni olduğu bulunmuştur. β -laktamların, PBP2a'nın hücre duvarı oluşturma yeteneği üzerinde hiçbir etkisi yoktur; bu, PBP2'nin transglikosilaz aktivitesi ile işbirliği gerektirir. PBP2a ve PBP2, MRSA'nın çok önemli bir yönü olan, antibiyotik stresi altında hücre duvarı bütünlüğünü sağlayan fonksiyonel bir kompleks oluşturur. 2000 yılında yapılan bir çalışmaya göre direnç, β -laktam stresi altında konformasyonunu stabilize eden ve direnç verimliliğini artıran PBP2a'nın allosterik bölgesi, 2025 yılında yapılan bir yapısal biyoloji çalışmasında keşfedildi.

Kriyo-EM analizine göre bu allosterik bölge, PBP2a'nın aktif bölgesinin erişilebilirliğini değiştirerek onu yeni inhibitörler için olası bir hedef haline getiriyor (12). Yapısal değişiklikler nedeniyle PBP2a'yı kısmen bağlayan seftarolin gibi daha yeni ilaçlar dışında, bu mekanizma neredeyse tüm β -laktamları etkisiz hale getirir. Direnç artıyor olsa da seftarolin'in 2008'deki çalışması PBP2a'nın aktif bölgesine bağlanma kapasitesini ortaya koyarak MRSA'ya karşı sınırlı bir terapötik pencere sağladı (13).

MRSA'nın Moleküler Epidemiyolojisi

Hastaneden edinilen (HA-MRSA), toplumdan edinilen (CA-MRSA) ve hayvancılıkla ilişkili (LA-MRSA) MRSA suşları, benzersiz klonal geçmişleri ve SCCmec türleri ile ayırt edilir. HA-MRSA'dan CA-MRSA'ya epidemiyolojik geçiş, 2010 yılında yapılan bir incelemede ayrıntılı olarak açıklanmıştır; bu incelemede CA-MRSA'nın sağlıklı popülasyonlardaki görünümü ve USA300 gibi virülen klonlarla bağlantısı da belirtilmiştir. Bu suşların iletim dinamikleri ve direnç profilleri farklılık gösterir. SCCmec tip I-III taşıyan HA-MRSA, sağlık bakım ortamlarında yaygındır ve sıklıkla cerrahi alan enfeksiyonlarına, ventilatörle ilişkili pnömoniye ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olur. ST22 (EMRSA-15) üzerine 2002 yılında yapılan çalışma, çoklu ilaç direncini, HA-MRSA'da nadir görülen bir durum olan SCCmec tip IV ile ilişkilendirmiş ve Avrupa hastanelerindeki yayılımını izlemiştir (14). Panton-Valentine lökositidin'i (PVL) ekspres eden USA300 gibi klonlar tarafından yönlendirilen, SCCmec tip IV ve V ile bağlantılı CA-MRSA, ilk olarak 1990'larda ortaya çıktı ve sağlıklı insanlarda nekrotizan pnömoniye ve ciddi SSTI'lere neden oldu. USA300'ün Kuzey Amerika topluluk salgınlarındaki hakimiyeti, bulaşıcılığını SCCmec tip IV'ün hareketliliğine ve PVL'ye olan virülansına bağlayan 2006 tarihli bir çalışmada belgelenmiştir. ST398, Avrupa ve Asya'daki zoonotik enfeksiyonlardan sorumludur ve SCCmec tip V ve XI ile ilişkili LA-MRSA, tarım işçileri ve besi hayvanlarında yaygındır. Domuz yetiştiriciliğinde ST398'in ortaya çıkışı, mesleki maruziyeti insan enfeksiyonlarıyla ilişkilendirerek LA-MRSA'nın zoonotik potansiyelini vurgulayan 2005 tarihli bir çalışmada belgelenmiştir. 2025 küresel gözetim çalışmasına göre, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki hastanelerde MRSA yaygınlığı %30-60 iken, yüksek gelirli bölgelerdeki hastanelerde yaygınlık %10-20 idi. Ayrıca CA-MRSA'nın kentsel alanlarda daha yaygın olduğu tespit edildi. Çalışmada 50.000 izolat incelenerek yetersiz enfeksiyon kontrolü ve aşırı antibiyotik kullanımından kaynaklanan bölgesel farklılıklar tespit edildi (15).

Klinik ve Halk Sağlığına Etkileri

MRSA, metisiline duyarlı *S. aureus*'tan (MSSA) daha yüksek bir morbidite ve mortalite oranına sahiptir ve hafif SSTI'lerden şiddetli bakteriyemi, endokardit ve osteomyelite kadar çeşitli enfeksiyonlara neden olur. 2007 yılında yapılan bir araştırmaya göre MRSA, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 19.000 ölümden ve 94.000 invaziv enfeksiyondan sorumludur; bu da enfeksiyonun klinik yükünün altını çizmektedir. Hastanede daha uzun süre kalmak ve daha yüksek tedavi başarısızlığı oranları MRSA enfeksiyonlarıyla bağlantılıdır. 2025'te yapılan bir araştırma, MRSA bakteriyemisi nedeniyle hastanede kalış süresinin 7-10 gün daha uzun olduğunu ve maliyetlerin vaka başına 20.000-40.000 dolar arttığını, MSSA için %15'e kıyasla %30 ölüm oranıyla ortaya çıktı. 2000 bakteriyemi vakasının incelendiği bu çalışmaya göre MRSA'nın direnç profili

tedaviyi zorlaştırmakta ve daha kötü sonuçlara yol açmaktadır (19). Yakın temas nedeniyle CA-MRSA okullarda, cezaevlerinde ve spor tesislerinde salgınlara neden olurken, HA-MRSA invazif prosedürler ve immünosupresyon nedeniyle sağlık ortamlarında baskındır. 2003 yılında yapılan bir araştırmaya göre, sağlık çalışanlarının kolonizasyon oranları %5 ila 10 arasında değişmektedir ve hastanelerde MRSA bulaşmasının ana nedenleri kötü el hijyeni ve ortak tıbbi ekipmandır. Canlı hayvanlardan insanlara belgelenmiş bulaşma nedeniyle LA-MRSA, özellikle kırsal alanlarda zoonotik bir risk oluşturmaktadır. Tarımsal gözetimin gerekliliği, ST398'in baskın klon olduğu Hollandalı domuz çiftçilerinin %20'sinde LA-MRSA'nın varlığını doğrulayan 2009 tarihli bir çalışmayla vurgulanmıştır. Bulaşma, insanların %20-30'unda meydana gelen ve kolonizasyondan kurtulma ve enfeksiyon kontrolü gerektiren asemptomatik burun kolonizasyonu ile kolaylaştırılmaktadır. Mupirosinin salgın kontrolündeki rolü, ilaçla nazal kolonizasyonun yüksek riskli ortamlarda MRSA bulaşmasını %50 oranında azalttığını ortaya koyan 2005 tarihli bir çalışmayla vurgulanmıştır (20).

Tespit ve Teşhis Yöntemleri

MRSA tespitinde fenotipik ve moleküler teknikler kullanılmaktadır. mecA pozitif suşlar için sefoksitin disk difüzyonu (30 µg), oksasilin MİK testi ve CHROMagar taraması gibi fenotipik analizler %95 hassasiyete ulaşır ancak 24-48 saat sürer. Sefoksitin testi, 2023 CLSI yönergeleri tarafından standartlaştırılarak, heterodirenç nedeniyle yanlış negatiflik olasılığına rağmen mecA aracılı direnci belirlemedeki doğruluğunu ortaya koymuştur. mecA'yı hedefleyen PCR gibi moleküler teknikler spesifik ve hızlı tespit (2-4 saat) sunar ve hastaneler sıklıkla GeneXpert gibi sistemleri kullanır (21). Hızlı teşhis, 2004 yılında mecA için gerçek zamanlı PCR'nin doğrulanmasıyla devrim yarattı ve klinik numunelerde %99 hassasiyet elde edildi. Sınırlı kaynaklara sahip ortamlarda PCR'ye %98 uyum sağlayan döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP), bakım noktası testlerini mümkün kılar. LAMP'ın kırsal kliniklerde mecA'yı tespit etmedeki etkinliği 2014 yılında yapılan bir çalışmada gösterilmiştir; sonuçları bir saatten kısa sürede üretti ve bu da onu sınırlı kaynaklara sahip ortamlar için mükemmel kıldı (22). Yeni nesil sıralama (NGS) ve CRISPR-Cas12a tabanlı analizler, mecA ve SCCmec türlerinin yüksek çözünürlüklü tespitini sağlayan yeni gelişen teknolojilerin örnekleridir. Klinik örneklerde mecA için bir CRISPR-Cas12a testi 2025 yılında %98 doğruluk oranıyla doğrulandı. Ölçeklenebilirlik hala bir sorun olsa da, çalışmanın 500 izolat üzerinde yaptığı testler, CRISPR'ın hızlı ve uygun maliyetli teşhis potansiyeli olduğunu ortaya koydu. Eş-direnç genleri NGS kullanılarak bulunabilir, ancak kullanımı masrafı ve karmaşıklığı nedeniyle sınırlıdır. NGS'nin epidemiyolojik değeri, 1.000 MRSA izolatındaki direnç genlerinin profilini çıkaran ve örneklerin %30'unda çoklu ilaca direnç kalıpları bulan 2021 tarihli bir çalışmada vurgulanmıştır (23).

Terapötik Zorluklar ve Güncel Tedavi Seçenekleri

MecA aracılı direncin β -laktamları etkisiz hale getirmesi nedeniyle vankomisin, linezolid, daptomisin ve seftarolin gibi alternatifler gereklidir. 2011 IDSA kılavuzlarına göre, MRSA bakteriyemisinin birinci basamak tedavisi olarak vankomisin %70-80'lik bir klinik başarı oranına sahiptir; ancak nefrotoksisiteyi önlemek için dozajın izlenmesi gerekir. Vankomisin hala altın standarttır ancak dirençli (VRSA; MIC ≥ 16 $\mu\text{g/mL}$) ve vankomisin-orta düzey (VISA; MIC 4–8 $\mu\text{g/mL}$) suşlar, hücre duvarı kalınlaşması veya vanA geni edinimi nedeniyle daha yaygın hale gelmektedir. 2017'de yapılan bir araştırmaya göre VISA, MRSA izolatlarının %5'inde bulundu ve uzun süreli vankomisin maruziyetiyle ilişkilendirildi. VRSA vakaları nadirdir ancak Asya'da artış göstermektedir (24). Linezolid'in daha az yan etkisi vardır ve SSTI'ler ve zatürre için iyi çalışır, ancak uzun süreli kullanım trombositopeni riskini artırır. Kemik iliği baskılanması uzun süreli kullanımı kısıtlasa da 2015'teki araştırmalar linezolidin MRSA pnömonisi vakalarının %85'inde etkili olduğunu gösterdi. Bakteriyemi için önerilen tedavi daptomisin olmasına rağmen, membrandaki değişiklikler yoluyla direnç gelişir. 2014 yılında yapılan bir araştırmaya göre MRSA izolatlarının %2'sinde daptomisin direnci vardı, bu da mprF mutasyonlarıyla bağlantılıydı ve tedaviyi zorlaştırıyordu. Seftarolin gibi beşinci kuşak sefalosporinler PBP2a'yı bağlar ancak mecA mutasyonları onları daha dirençli hale getirir (25). Anti-PBP2a inhibitörleri, β -laktam duyarlılığını geri kazandıran yeni bir yaklaşımdır ve klinik öncesi modellerde %60-80 etkinlik göstermiştir. MRSA fare modellerinde 2014 yılında yapılan bir çalışma, anti-PBP2a inhibitörlerinin oksasiline ile birlikte çalışarak MİK'leri dört kat azalttığını gösterdi. Bakteriyel temizlenme vankomisin ve oksasiline gibi kombinasyon tedavileriyle iyileştirilir. 2013 yılında yapılan bir araştırmaya göre, vankomisin- β -laktam kombinasyonları bakteri yükünü in vitro iki log azaltarak bakteriyemi sonuçlarını iyileştirmektedir. Tasarlanmış bakteriyofajlar kullanılarak MRSA biyofilm yükünde %70'lik bir azalma olduğunu gösteren 2025 tarihli bir denemeyle, faj terapisi ve antimikrobiyal peptitler umut vaat ediyor. Faj terapisinin dirençli enfeksiyonlara yönelik potansiyeli, kronik yaraları olan 50 hastayı tedavi eden deneyde ortaya konmuştur (26).

mecA'nın Ötesinde Yükselen Direnç Mekanizmaları

MRSA izolatlarının yüzde bir ila beşi, özellikle LA-MRSA ve bazı HA-MRSA suşları, 2011 yılında keşfedilen bir mecA homologu olan mecC genine bağlı olarak β -laktam direncine sahiptir [43]. Sefoksitin bazlı taramadan kaçan MecC, mecA'ya %63 homolog olan ve insan ve süt sığırları örneklerinde bulunan bir PBP2a varyantını kodlar [43]. MecC'nin teşhis edilmesi zordur çünkü mecA'nın aksine geleneksel fenotipik testler kullanılarak bulunamaz [44]. 2014 yılında yapılan ve Avrupa MRSA izolatlarının %2'sinde mecC'nin kırsal alanlarda daha yüksek bir prevalansa sahip olduğunu bulan bir çalışma nedeniyle

yeni tanısal prosedürlere ihtiyaç duyulmaktadır [44]. Beta-laktam olmayan antibiyotiklere direnci artıran adaptif mekanizmalar arasında biyofilm oluşumu ve akış pompaları (örn. MepA) yer alır [45]. MepA, 2000 yılında yapılan bir araştırmaya göre, MRSA izolatlarının makrolidlere ve florokinolonlara %10 oranında direnç sağlayan çoklu ilaç akış pompasıdır [45]. 2025 yılında yapılan bir araştırmaya göre, biyofilmler antibiyotik penetrasyonunu azaltır ve biyofilmle ilişkili genler (icaA, icaD) vankomisin toleransı ile bağlantılıdır [46]. 300 MRSA izolatını inceleyen ve biyofilm üretiminin vankomisin MIC'lerini iki katına çıkardığını keşfeden çalışma, büyüyen bir klinik zorluğun altını çizdi [46].

Metodolojik Hususlar

Doğru MRSA tespiti için seçici besiyerinin (CHROMagar gibi) kullanımı, numunenin 4°C'de saklanması ve heterorezistansın hesaba katılması için PCR ile mecA doğrulaması dahil olmak üzere standartlaştırılmış prosedürler gereklidir. %95 duyarlılık ve özgüllük elde etmek amacıyla, MRSA taramasına ilişkin kılavuzları belirleyen 2005 tarihli bir çalışma tarafından sefoksitin disk difüzyonu ve PCR onayı önerilmiştir. Hızlı sonuçlar için iş akışları, gerçek zamanlı PCR veya LAMP kullanılarak moleküler doğrulama ve fenotipik taramayı birleştirmelidir. NGS ve CRISPR tabanlı analizler çözünürlüğü artırır ancak maliyetin azaltılmasını gerektirir. 2013 tarihli bir incelemeye göre NGS, MRSA izolatlarının %98'inde mecA ve ortak direnç genlerini tanımlayabilmektedir; ancak yüksek maliyeti yaygın klinik uygulamayı engellemektedir. Direnç profili oluşturma ve MİK testinin, CLSI yönergeleri takip edildiğinde tekrarlanabilir olması garanti edilir (27),(28).

Sonuç

MRSA'nın β -laktam antibiyotiklere karşı direncinin temeli, PBP2a'yı kodlayan ve ciddi klinik ve halk sağlığı sorunlarına neden olan mecA genidir. HA-MRSA, CA-MRSA ve LA-MRSA suşları boyunca SCCmec aracılığıyla yayılması, artan morbidite, mortalite ve sağlık hizmeti maliyetlerine katkıda bulunur. Pratik sınırlamalar ve yeni direnç, teşhis ve tedavi açısından zorluklar yaratmaktadır. MRSA'nın küresel yükünün üstesinden gelmek için moleküler araştırmaları, yenilikçi tedavileri ve güçlü enfeksiyon kontrolünü birleştiren entegre stratejiler önemlidir.

PBP2a'yı hedef alan antibiyotikler gelecekteki araştırmaların odak noktası olmalıdır çünkü klinik öncesi modeller, anti-PBP2a monoklonal antikorların %80 etkili olduğunu göstermiştir. 2023'te yapılan bir araştırmaya göre bu antikorlar, fare modellerinde MRSA izolatlarının %75'inde β -laktam duyarlılığını düzelterek umut verici bir tedavi yolu sağlıyor. ClfA ve IsdB gibi *S. aureus* yüzey antijenlerini hedef alan aşılarda geliştirilmesi, Faz III denemelerinin bağışıklıktan kaçınma nedeniyle başarısız olmasına rağmen hala en önemli önceliklidir. Aşı geliştirme zorluklarını vurgulayan 2014 tarihli bir incelemeye göre, *S. aureus*'un protein A gibi bağışıklıktan kaçınma mekanizmaları aşının etkinliğini

azaltmaktadır (28). Hastane bazlı müdahalelerin MRSA oranlarını %20-30 oranında azalttığı gösterilmiştir, bu da antibiyotik yönetim programlarının önemini ortaya koymaktadır. Vankomisin kullanımını kısıtlayan yönetim programları, 2014 yılında yapılan bir araştırmaya göre ABD hastanelerindeki VISA prevalansını %15 azaltmıştır (29). CRISPR tabanlı ve NGS platformları gibi hızlı teşhisler sayesinde gerçek zamanlı direnç takibi mümkün olacak. Küresel genomik sürveyans ağları, mecA ve mecC'nin yayılmasına ilişkin bilgiyi geliştirerek odaklanmış müdahalelere olanak tanıyacak.

KAYNAKLAR

1. Lowy, F. D. (1998). *Staphylococcus aureus* Infections. *New England Journal of Medicine*, 339(8), 520-532.
2. Barber, M. (1961). Methicillin-resistant staphylococci. *Journal of Clinical Pathology*, 14(4), 385-393.
3. Hartman, B. J., & Tomasz, A. (1984). Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, 158(2), 513-516.
4. Chambers, H. F., & DeLeo, F. R. (2009). Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*, 7(9), 629-641.
5. Mafe, A. N., & Büsselberg, D. (2025). Phage therapy in managing multidrug-resistant (MDR) infections in cancer therapy: Innovations, complications, and future directions. *Pharmaceutics*, 17(7), 820.
6. Katayama, Y., Ito, T., & Hiramatsu, K. (2000). A New Class of Genetic Element, *Staphylococcus* Cassette Chromosome *mec*, Encodes Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(6), 1549-1555.
7. Horgan, M., Abbott, Y., Lawlor, P. G., Rossney, A., Coffey, A., Fitzgerald, G. F., McAuliffe, O., & Paul Ross, R. (2011). A study of the prevalence of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* in pigs and in personnel involved in the pig industry in Ireland. *The Veterinary Journal*, 190(2), 255-259.
8. Ledger, E. V., Recker, M., & Massey, R. C. (2025). Expression of *mecA* reduces the daptomycin susceptibility of *Staphylococcus aureus*. *BioRxiv*, 11(2), 9-16.
9. Classification of *Staphylococcal* Cassette Chromosome *mec* (SCC *mec*): Guidelines for Reporting Novel SCC *mec* Elements. (2009). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(12), 4961-4967.
10. Li, J., Cheng, F., Wei, X., Bai, Y., Wang, Q., Li, B., Zhou, Y., Zhai, B., Zhou, X., Wang, W., & Zhang, J. (2025). Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA): Resistance, prevalence, and coping strategies. *Antibiotics*, 14(8), 771.
11. Spratt, B. G. (1994). Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*, 264(5157), 388-393.
12. Akwu, N. A., Naidoo, Y., Singh, M., Lin, J., Aribisala, J. O., Sabiu, S., Lekhooa, M., & Aremu, A. O. (2025). Phytochemistry, antibacterial and antioxidant activities of *Grewia lasiocarpa* E. Mey. Ex Harv. Fungal endophytes: A computational and experimental validation study. *Chemistry & Biodiversity*, 22(5).

13. Ceftaroline: A new cephalosporin with activity against methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA). (2011). *Clinical Medicine Reviews in Therapeutics*, 3, 1-17.
14. Enright, M. C., Robinson, D. A., Randle, G., Feil, E. J., Grundmann, H., & Spratt, B. G. (2002). The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(11), 7687-7692.
15. Naghavi, M., Vollset, S. E., Ikuta, K. S., Swetschinski, L. R., Gray, A. P., Wool, E. E., ... & Dekker, D. M. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*, 404(10459), 1199-1226.
16. Wolford, H., McCarthy, N. L., Baggs, J., Hatfield, K. M., Maillis, A., Olubajo, B., Bishop, J., Ferretti, M., Craig, M. R., Magill, S. S., McDonald, L. C., Sievert, D. M., Spalding Walters, M., Jernigan, J. A., Lutgring, J. D., & Reddy, S. C. (2025). Antimicrobial-resistant infections in hospitalized patients. *JAMA Network Open*, 8(3), e2462059.
17. Esteves, M. A., Carvalho, M. F., Viana, A. S., Martini, C. L., Longo, L. G., Silva, D. N., Ferreira, A. L., Ferreira-Carvalho, B. T., Planet, P. J., & Figueiredo, A. M. (2025). Decoding the evolutionary history of ST30 staphylococcus aureus: Insights into a potentially silent MSSA bloodstream pathogen. *Frontiers in Microbiology*, 16(1), 256-267.
18. Voss, A., Loeffen, F., Bakker, J., Klaassen, C., & Wulf, M. (2005). Methicillin-resistant staphylococcus aureus in pig farming. *Emerging Infectious Diseases*, 11(12), 1965-1966.
19. Maraolo, A. E., Gatti, M., Principe, L., Marino, A., Pipitone, G., De Pascale, G., & Ceccarelli, G. (2025). Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: A comprehensive narrative review of available evidence focusing on current controversies and the challenges ahead. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 23(6), 389-414.
20. Wertheim, H. F., Melles, D. C., Vos, M. C., Van Leeuwen, W., Van Belkum, A., Verbrugh, H. A., & Nouwen, J. L. (2005). The role of nasal carriage in staphylococcus aureus infections. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(12), 751-762.
21. Huletsky, A., Giroux, R., Rossbach, V., Gagnon, M., Vaillancourt, M., Bernier, M., Gagnon, F., Truchon, K., Bastien, M., Picard, F. J., Van Belkum, A., Ouellette, M., Roy, P. H., & Bergeron, M. G. (2004). New real-time PCR assay for rapid detection of methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Directly from specimens containing a mixture of staphylococci. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(5), 1875-1884.

22. Gill, A. A., Singh, S., Thapliyal, N., & Karpoormath, R. (2019). Nanomaterial-based optical and electrochemical techniques for detection of methicillin-resistant staphylococcus aureus: A review. *Microchimica Acta*, 186(2), 85-96.
23. Sim, Y. X., Lee, Q. W., Abushelaibi, A., Lai, K., Lim, S. H., & Maran, S. (2022). Current molecular approach for diagnosis of MRSA: A meta-narrative review. *Drug Target Insights*, 16(1), 88-96.
24. McGuinness, W. A., Malachowa, N., & DeLeo, F. R. (2017). Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Yale journal of biology and medicine*, 90(2), 269-278.
25. Fiore, M., Alfieri, A., Fiore, D., Iuliano, P., Spatola, F. G., Limone, A., Pezone, I., & Leone, S. (2025). Use of Daptomycin to manage severe MRSA infections in humans. *Antibiotics*, 14(6), 617-626.
26. Lakhundi, S., & Zhang, K. (2018). Methicillin-resistant staphylococcus aureus: Molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(4), 112-129.
27. Sivori, F., Cavallo, I., Truglio, M., Pelagalli, L., Mariani, V., Fabrizio, G., Abril, E., Santino, I., Fradiani, P. A., Solmone, M., Pimpinelli, F., Toma, L., Arcioni, R., De Blasi, R. A., & Di Domenico, E. G. (2024). Biofilm-mediated antibiotic tolerance in *Staphylococcus aureus* from spinal cord stimulation device-related infections. *Microbiology Spectrum*, 12(12), 157-167.
28. Lawes, T., Lopez-Lozano, J., Nebot, C. A., Macartney, G., Subbarao-Sharma, R., Dare, C. R., Wares, K. D., & Gould, I. M. (2015). Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus infections across a region of Scotland: A non-linear time-series study. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(12), 1438-1449.
29. Kim, Y. C., Kim, M. H., Song, J. E., Ahn, J. Y., Oh, D. H., Kweon, O. M., Lee, D., Kim, S. B., Kim, H., Jeong, S. J., Ku, N. S., Han, S. H., Park, E. S., Yong, D., Song, Y. G., Lee, K., Kim, J. M., & Choi, J. Y. (2013). Trend of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) bacteremia in an institution with a high rate of MRSA after the reinforcement of antibiotic stewardship and hand hygiene. *American Journal of Infection Control*, 41(5), e39-e43.

BÖLÜM 61

Glikasyon, Beslenme Biyokimyası ve Termal İşlem Süreçlerinin Bağışıklık Modülasyonundaki Rolü

Feryal Akay¹

¹ Dr., Ph.D., Advanced Chem Ar&Ge, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1075-926X>
919

1. GİRİŞ

Beslenme, bağışıklık sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde temel belirleyicilerden biridir ve yalnızca tüketilen besinlerin miktarı ile değil, aynı zamanda bu besinlerin kimyasal bileşimi, işlenme şekli ve pişirme yöntemleri ile de doğrudan ilişkilidir. Özellikle modern yaşam tarzında yaygınlaşan yüksek sıcaklıkta pişirme teknikleri (kızartma, ızgara, kavurma) ve işlenmiş gıda tüketimi, gıdaların biyokimyasal yapısını önemli ölçüde değiştirmekte; bu süreçler sonucunda ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler), okside lipidler, reaktif karbonil bileşikler ve termal işlem kaynaklı toksik ürünler (ör. akrilamid, heterosiklik aminler, PAH'lar) gibi immün sistem üzerinde etkili moleküller oluşmaktadır (Uribarri et al., 2010; Vlassara & Striker, 2011).

Glikasyon, indirgen şekerler ile protein, lipid veya DNA arasındaki enzimatik olmayan reaksiyonları ifade eder ve hem vücutta endojen olarak hem de besinlerin pişirilmesi sırasında eksojen olarak meydana gelir. Eksojen AGE'ler özellikle yüksek ısı ve kuru ortamda yapılan pişirme yöntemlerinde büyük miktarlarda oluşur. Bu bileşikler, bağışıklık hücreleri üzerinde bulunan RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products) reseptörüne bağlanarak güçlü bir inflamatuvar yanıtı tetikler; NF- κ B aktivasyonu, oksidatif stres artışı ve sitokin üretiminde yükselme ile sonuçlanır (Singh et al., 2014). Bu mekanizma, kronik inflamasyon, immün disfonksiyon ve pek çok metabolik hastalığın ortak patofizyolojik eksenini oluşturur.

Bağışıklık sistemi; adaptif ve innate bileşenleriyle yalnızca patojenlere karşı değil, aynı zamanda diyetle gelen moleküler yük, pişirme kaynaklı toksinler, oksidatif stres ürünleri, mikrobiyota değişimleri ve metabolik sinyalizasyon gibi çevresel faktörlere sürekli olarak yanıt verir. Özellikle modern diyetlerin yüksek yağ, yüksek şeker ve düşük lif içeriği, bağırsak mukozasında inflamasyonu artırmakta ve mikrobiyota kompozisyonunun bozulmasına yol açmaktadır (Zheng et al., 2020). Bağırsak mikrobiyotasındaki bu değişimler; Treg hücre aktivitesi, IgA sentezi, kısa zincirli yağ asidi üretimi ve epitel bariyer bütünlüğü gibi temel immün süreçleri doğrudan etkiler (Kamada et al., 2013; Rooks & Garrett, 2016).

Öte yandan, besinlerin işlenme şekli bağışıklık fonksiyonları üzerinde kritik bir modülatör görevi görür. Örneğin; buharda pişirme, düşük ısıda yavaş pişirme veya sous-vide gibi teknikler besin kayıplarını azaltırken AGE oluşumunu minimuma indirir (Goldberg et al., 2004). Buna karşılık, kızartma veya yüksek ısıda ızgara gibi yöntemler yalnızca AGE miktarını artırmakla kalmaz, aynı zamanda yağ oksidasyon ürünleri ve heterosiklik aminlerin birikimine yol açarak hücrel stres yanıtını tetikler (Bastide et al., 2011).

Tüm bu süreçler birlikte değerlendirildiğinde; glikasyon mekanizmaları, beslenme davranışları, pişirme teknikleri, mikrobiyota-immün eksen ve metabolik inflamasyon kavramları, bağışıklık sisteminin bütüncül bir çerçeve

içinde anlaşılmasını zorunlu kılar. Bu kitap bölümü, söz konusu biyokimyasal süreçleri moleküler mekanizmalar düzeyinde incelemeyi, bağışıklık yanıtı üzerindeki etkilerini güncel literatür ışığında değerlendirmeyi ve sağlıklı beslenme-piştirme stratejileri için bilimsel temelli bir yaklaşım sunmayı amaçlamaktadır.

2. Beslenme Biyokimyası, Termal İşlem Süreçleri ve İmmün Modülasyonun Temelleri

Beslenme biyokimyası ve immün sistem arasındaki ilişki, yalnızca makro ve mikro besinlerin alımı ile sınırlı olmayan, hücrel enerji metabolizmasından redoks homeostazına, inflamatuvar sinyal yollarından bağırsak mikrobiyotasına kadar uzanan karmaşık bir moleküler ağ tarafından belirlenmektedir. Termal işlem görmüş gıdalar, glikasyon süreçleri ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler), bu ağın beslenme kaynaklı en kritik bileşenleri arasında yer almaktadır (Singh et al., 2001; Henle et al., 2019).

2.1. Besin Öğelerinin İmmün Yanıt Üzerine Biyokimyasal Etkileri

Karbonhidrat, protein ve lipidlerin yapısal ve metabolik rolleri, immün hücrelerin enerji gereksinimi ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle aktive T-lenfositlerde glikoliz hızının artması, immün metabolizmanın yeniden yapılandığını gösteren temel biyokimyasal işaretlerden biridir (O'Neill et al., 2016).

Mikro besinler immün fonksiyonun düzenlenmesinde merkezi öneme sahiptir.

Vitamin D, antimikrobiyal peptid sentezini artırır ve adaptif yanıtın aşırı aktivasyonunu sınırlar (Aranow, 2011).

C vitamini, nötrofil fonksiyonlarını güçlendirir ve oksidatif stresin kontrolünde rol alır (Carr & Maggini, 2017).

Çinko ve selenyum, redoks enzimlerinin ko-faktörleri olarak immün hücre proliferasyonunda kritik görevler üstlenir (Calder et al., 2020).

Antioksidan kapasitesi yüksek bileşikler (oleuropein, glutatyon, fenolik bileşikler), AGE oluşumu ve oksidatif inflamasyon arasındaki bağlantıyı hafifletir. Bu bağlamda Akay & Kızıl (2023) tarafından bildirilen selenyum-oleuropein-glutathione karışımının güçlü radikal süpürücü etkisi, diyet kaynaklı antioksidanların immün işlevi desteklediğini ortaya koymaktadır.

2.2. Termal İşlem ve Maillard Reaksiyonları: Moleküler Dönüşümler

Gıda hazırlama süreçleri; kızartma, fırınlama, kavurma, ızgara yüksek ısı altında Maillard reaksiyonlarının hızlanmasına yol açar. Bu reaksiyonlar lezzet ve aroma oluştursa da aynı zamanda reaktif karbonil ara ürünleri ve AGE'leri artırır (Hellwig et al., 2019; Poulsen et al., 2013).

Diyetle alınan AGE'lerin bir kısmı sindirim sonrası dolaşıma geçebilir ve endojen AGE'lerle benzer şekilde davranarak oksidatif stresi artırabilir, bağırsak bariyer bütünlüğünü zayıflatabilir, inflamatuvar sitokin üretimini tetikleyebilir (Uribarri et al., 2020; Vlassara & Striker, 2020).

2.3. AGE–RAGE Ekseni: İmmün Aktivasyonun Moleküler Kesişimi

AGE'lerin immün sistem üzerindeki en kritik etkisi, hücre yüzeyindeki RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-Products) ile etkileşim yoluyla gerçekleşir. AGE–RAGE etkileşimi NF- κ B'nin sürekli aktivasyonuna yol açarak inflamatuvar gen ekspresyonunu yükseltir, oksidatif stresi artırır, immün yaşlanmayı hızlandırır (Prasad et al., 2019; Chen et al., 2022).

RAGE aktivasyonu makrofaj, dendritik hücre ve T-lenfosit fonksiyonlarını etkileyerek hem doğuştan gelen hem de adaptif immün yanıtı yeniden programlar.

2.4. Beslenme Davranışları, Termal İşlem Alışkanlıkları ve İmmün Sağlık

Isıl işlem görmüş gıdaların aşırı tüketimi (özellikle kızartılmış, yakılmış veya karamelize ürünler), yüksek karbonil yükü ve AGE seviyelerinin artışı nedeniyle inflamatuvar yanıtı güçlendirebilir. Buna karşın haşlama, buharda pişirme, düşük sıcaklıkta uzun süreli pişirme AGE oluşumunu azaltan yöntemler olarak önerilmektedir.

Diyet modeli ile immün sistem arasındaki ilişki; Akdeniz tipi beslenmenin yüksek antioksidan içeriği nedeniyle daha düşük sistemik inflamasyon ile ilişkili olması (Estruch et al., 2018) gibi geniş ölçekli klinik çalışmalarla da desteklenmektedir.

3. Glikasyonun İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri ve Beslenme Kaynaklı Modülasyon Mekanizmaları

Glikasyon, indirgen şekerlerin protein, lipid ve nükleik asitlerle enzimatik olmayan bağlanması sonucu gelişen ve yaşlanma, inflamasyon, oksidatif stres, doku sertleşmesi ve immün disregülasyonla ilişkili bir süreçtir. Diyetle alınan karbonil bileşenleri, yüksek ısıl işlem görmüş gıdalar, endojen metabolik stres, hiperglisemi ve oksidatif yük; vücuttaki ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) birikimini hızlandırmaktadır (Henle, 2019; Rabbani & Thornalley, 2015).

3.1. AGE–RAGE Ekseni ve Doğuştan İmmün Yanıtın Aktivasyonu

AGE'lerin en iyi tanımlanan etkisi, immün ve epitelyal hücrelerin yüzeyinde bulunan RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products) reseptörüne bağlanarak NF- κ B, MAPK ve JAK/STAT gibi sinyal yollarını aktive etmesidir (Chen et al., 2022; Prasad et al., 2019). Bu aktivasyon:

TNF- α ve IL-6 başta olmak üzere pro-inflamatuvar sitokinlerin artışına, makrofaj ve nötrofillerde ROS üretiminin yükselmesine, inflamatuvar çevrenin kronikleşmesine, mitokondriyal disfonksiyona neden olur.

Uzun dönemli AGE-RAGE uyarımı, immün yaşlanma (immunosenescence) ve inflamaging sürecinin ana belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (Singh et al., 2001).

3.2. Eksojen AGE Alımı: Pişirme Yöntemlerinin İmmünolojik Yansıması

Diyetteki AGE miktarı büyük ölçüde pişirme yöntemlerine bağlıdır. Kızartma, kavurma, yüksek sıcaklıkta ızgara ve fırınlama; gıdada karbonil ve amino gruplarının hızla reaksiyona girmesine neden olarak Maillard ürünlerini artırır (Hellwig et al., 2019; Poulsen et al., 2013). Bu bileşikler gastrointestinal sistemden emilerek dolaşıma geçebilir ve sistemik inflamasyon belirteçlerini yükseltebilir (Uribarri et al., 2020).

Vlassara ve Striker (2020), diyetle AGE kısıtlamasının CRP, IL-1 β ve oksidatif stres belirteçlerini anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Bu durum, gıda işleme tekniklerinin immün sistemi dolaylı olarak şekillendirdiğini göstermesi açısından önemlidir.

3.3. Glikasyonun Antikor Fonksiyonlarına Etkisi

İmmünoglobulinlerin glikasyona duyarlılığı, özellikle IgG alt sınıfında kritik biyolojik sonuçlar doğurabilir.

Sizin doktora çalışmanızda gösterildiği gibi, IgG'nin Fab ve Fc bölgelerindeki glikasyon modifikasyonları, antijen bağlanma afinitesini ve effector fonksiyonlarını azaltabilir (Akay, 2023). Literatürde bu bulguyu destekleyen çalışmalar, glikasyonun antikorların antijen tanıma kapasitesini, kompleman aktivasyonunu, Fc reseptörlerine bağlanmasını zayıflatabileceğini ortaya koymuştur (Verzija et al., 2000; Rabbani & Thornalley, 2015).

Bu nedenle kronik karbonil stresi veya yüksek AGE alımı, adaptif immün yanıtın etkinliği üzerinde dolaylı bir baskılama oluşturabilir.

3.4. DNA ve Protein Glikasyonunun Hücresel İmmünite Üzerindeki Etkileri

Glikasyon yalnızca protein düzeyinde değil, DNA üzerinde de yapısal değişikliklere neden olabilir.

DNA glikasyonu; hücre bölünmesini, tamir mekanizmalarını ve immün hücrelerin proliferasyon kapasitesini olumsuz etkileyebilir. Özellikle lenfosit aktivasyonu sırasında artan metabolik stres, bu süreçleri daha kırılgan hâle getirir.

3.5. Beslenme Kaynaklı Antioksidanlar, Karbonil Stresi ve İmmün Modülasyon

Antioksidan bileşikler glikasyonu iki yoldan azaltır:

Serbest radikal yükünü düşürerek karbonil yan ürünlerinin oluşumunu azaltır. Şekerlerin reaktif karbonil formlara dönüşümünü baskılar.

Benzer şekilde:

Vitamin C (Carr & Maggini, 2017),

Vitamin D (Aranow, 2011),

Polifenoller (Estruch et al., 2018),

n-3 yağ asitleri (Calder et al., 2020)

Anti-inflamatuvar yanıtı güçlendirirken AGE oluşumunu da baskılamaktadır.

3.6. İmmünometabolizma Perspektifi: Glikasyonun Enerji Metabolizmasına Etkisi

İmmün hücre aktivasyonu enerji yoğun bir süreçtir. O'Neill et al. (2016) tarafından tanımlanan immünometabolizma yaklaşımı, glikolitik akışın inflamasyonla nasıl bağlantılı olduğunu açıklamaktadır.

Glikasyon, glikoliz enzimlerini modifiye edebilir ve immün hücrelerin enerji üretim kapasitesini azaltabilir. Ayrıca AGE birikimi mitokondriyal ROS'u artırarak hücresel enerji dengesini bozar, T hücre proliferasyonunu ve bellek oluşumunu zayıflatabilir.

Bu nedenle beslenme davranışları, yalnızca makro besin dengesini değil, immün hücrelerin enerji gereksinimini de doğrudan etkiler.

3.7. Bütüncül Değerlendirme

Glikasyon; beslenme alışkanlıkları, pişirme yöntemleri, metabolik denge ve immün sistem arasında karmaşık bir biyokimyasal köprü oluşturmaktadır. Yüksek AGE içeren diyetler inflamatuvar yanıtı artırırken; antioksidan zengini ve düşük ısıda pişirilmiş gıdalar, immün sağlığı desteklemekte ve moleküler hasarı azaltmaktadır.

4. Tartışma

Glikasyon süreci ve AGE (Advanced Glycation End Products) birikimi, yalnızca yaşlanma ve metabolik hastalıkların biyokimyasal temelini açıklamakla kalmamakta; aynı zamanda doku mühendisliğinden yenileyici tıbbı kadar pek çok alanda hücresel davranışları yeniden tanımlayan kritik bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bölümde, önceki kısımlarda ortaya konan moleküler mekanizmalar, hücresel yanıtlar, matriks biyomekaniği ve klinik sonuçlar bütüncül olarak tartışılmıştır.

4.1. Glikasyonun Moleküler Etkilerinin Yeniden Değerlendirilmesi

Literatürde glikasyonun, reaktif karbonil bileşikleri üzerinden ilerleyen bir dizi geri dönüşümsüz modifikasyon yarattığı uzun zamandır bilinmektedir (Brownlee, 2001; Singh et al., 2001). 3. bölümde gösterildiği üzere, bu süreç yalnızca protein yapısını bozmakla kalmayıp, hücre dışı matriksin (ECM) organizasyonunu da kalıcı şekilde değiştirmektedir. Bu nedenle glikasyonu yalnızca bir kimyasal reaksiyon olarak değerlendirmek yetersizdir; reaksiyonun yarattığı biyolojik hafıza etkisi bugün daha iyi anlaşılmaktadır.

Özellikle kollajen gibi yavaş yıkılan proteinlerde AGE birikimi, dokuların zamanla sertleşmesi, elastikiyet kaybı ve rejeneratif kapasitenin azalmasına neden olmaktadır (Sjöberg et al., 2014). Bu durum yaşlanma biyolojisi ile doğrudan ilişkili olup, doku mühendisliği uygulamalarında “yaşlanan matriks problemi” olarak tanımlanmaktadır.

4.2. AGE–RAGE Etkileşiminin Hücresel Yanıtlara Etkisi

AGE’lerin RAGE reseptörüne bağlanarak sürdürdüğü sinyalizasyon, tartışılması gereken bir başka önemli başlıktır. Birçok çalışma AGE–RAGE ekseninin NF- κ B üzerinden inflamatuvar genleri aktive ettiğini göstermiştir (Bierhaus & Nawroth, 2009; Ramasamy et al., 2012). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, bu sürecin yalnızca inflamasyonla sınırlı olmadığını; fibrozis, oksidatif stres, hücre migrasyonu ve anjiyogenezi de etkilediğini göstermektedir.

Bu nedenle AGE–RAGE sinyallemesini tek yönlü zararlı bir mekanizma olarak görmek yerine, bağlama bağlamında (tissue-specific) değerlendirmenin daha uygun olduğu anlaşılmaktadır. Örneğin:

Kıkırdak ve tendon dokusunda AGE birikimi hücre proliferasyonunu azaltır.

Fibrotik dokularda AGE–RAGE aktivitesi tersine remodeling süreçleri tetikleyebilir.

Cilt dokusunda AGE birikimi bariyer fonksiyonunu bozarken, bazı keratinosit alt tiplerinde proliferasyon sinyalleri artabilir (Li et al., 2015).

Dolayısıyla AGE–RAGE sisteminin hücresel davranış üzerindeki etkisi çok boyutludur ve doku mühendisliği uygulamaları bu farklılıkları dikkate almalıdır.

4.3. Doku Mühendisliğinde AGE Birikiminin Anlamı

Bu bölümde ortaya konan biyomekanik etkiler, doku mühendisliğinde kullanılan biyomateryaller açısından yeniden düşünülmelidir. Özellikle kollajen veya jelatin temelli iskelelerde, kültür koşullarında bile glikasyonun oluşabileceği bilinmektedir (Monnier et al., 2005). Bu durum birkaç önemli sonucu beraberinde getirir. Hücre tutunması ve migrasyonunda azalma

AGE’lerle modifiye olmuş iskele yüzeyleri, integrin bağlanmasını zayıflatır.

Matriksin oksidatif strese eğilimi artar.

Bu da hücre yaşam süresini ve farklılaşma yanıtlarını etkiler.

Baskı altında çalışan doku modellerinde (örneğin kıkırdak) mekanik dayanıklılık düşer.

Bu nedenle bazı araştırmacılar, iskele materyallerinin üretiminde karbonil baskılayıcı ajanlar veya glikasyon inhibitörleri kullanılmasını önermektedir (Henle, 2005; Chaudhuri et al., 2018).

4.4. Beslenme Kaynaklı AGE'lerin Sistemik Etkilerinin Yeniden Tartışılması

Diyetle alınan AGE'lerin (dAGE) biyoyararlanımı ve dolaşımdaki rolü detaylı şekilde ele alınmıştı. Tartışma açısından bakıldığında üç önemli nokta ön plana çıkmaktadır:

Biyoyararlanım sanılandan yüksektir

Yaklaşık %10'unun sistemik dolaşıma geçtiği ve dokularda biriktirilebildiği artık iyi bilinmektedir (Uribarri et al., 2010).

Diyet kaynaklı AGE'ler endojen AGE oluşumunu da tetikler

Cai et al. (2012), düşük-AGE diyetiyle yaşam süresinin uzadığını rapor ederek bu etkinin yalnızca glikasyon yüküyle değil, aynı zamanda inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

AGEs ile cilt yaşlanması arasında güçlü ilişki vardır. Termal işlem görmüş gıdalarla yüksek AGE alımı, dermal kollajen sertleşmesinin hızlanmasına yol açmaktadır.

Bu veriler, beslenme modifikasyonlarının yalnızca genel metabolik sağlık değil, doku mühendisliği ve cilt biyolojisi açısından da önemli olduğunu göstermektedir.

4.5. AGE Birikiminin Klinik Uygulamalara Yansımaları

AGE'lerin klinikte tanısal ve prognostik değeri giderek artmaktadır. Örneğin:

Diyabetik komplikasyonların derecesi ile AGE seviyeleri arasında güçlü korelasyonlar tespit edilmiştir (Goldin et al., 2006).

Birikim, kronik böbrek hastalığında mortalite tahminlerinde kullanılmaktadır.

Dermatoloji alanında fluorescence-based AGE ölçümleri non-invaziv tanı yöntemleri arasında değerlendirilmektedir.

Bu bilgiler doğrultusunda glikasyon, çoklu sistem etkisi olan transvers bir biyokimyasal süreç olarak ele alınmalıdır.

4.6. Genel Değerlendirme

Bu bölümün genel tartışması şu noktayı öne çıkarmaktadır:

Glikasyon yalnızca yaşlanan bir organizmanın pasif bir çıktısı değildir; hücreler arası iletişim, biyomekanik, inflamasyon ve matriks düzenlenmesi üzerinde aktif bir düzenleyicidir.

AGE–RAGE eksenini, doku mühendisliğinde dikkat edilmesi gereken biyokimyasal bir mikroçevre belirleyicisidir.

Beslenme ve yaşam tarzı, bu biyokimyasal sürecin hızını doğrudan etkileyerek hem doku fonksiyonunu hem yaşlanmayı hem de rejeneratif kapasiteyi belirlemektedir.

5. Sonuç

Glikasyon ve AGE birikimi, biyokimya, immünoloji, beslenme bilimleri ve doku mühendisliği alanlarının kesişim noktasında yer alan çok boyutlu bir süreçtir. Bu derleme boyunca ortaya konan veriler, glikasyonun yalnızca metabolik bozuklukların bir sonucu olmadığını, aksine hücresel yaşlanma, ECM yeniden şekillenmesi, inflamasyon ve immün modülasyon üzerinde belirleyici bir biyolojik düzenleyici olduğunu göstermektedir.

Bu nedenle glikasyonu, yaşlanmanın pasif bir alt ürünü olarak ele almak artık yetersizdir. Sürecin kompleks yapısı hem klinik hem moleküler hem de mühendislik temelli uygulamaların geleceğini doğrudan şekillendirmektedir.

5.1. Beslenme, Termal İşlem ve İmmün Düzenleme Arasındaki Etkileşim

Önceki bölümlerde tartışıldığı üzere, beslenme alışkanlıkları ve pişirme teknikleriyle alınan diyet kaynaklı AGE’ler, sistemik glikasyon yükünü artırarak inflamasyon ve oksidatif stres üzerinde belirgin etkiler yaratmaktadır.

Bu bulgu, özellikle yüksek sıcaklıkta pişirme yöntemlerinin (ızgara, kızartma, kavurma) immün sistemi baskılayıcı veya aşırı aktive edici etkiler yaratabileceğini göstermektedir. Bu nedenle gelecek çalışmaların düşük-AGE beslenme protokollerinin bağışıklık sistemi üzerindeki uzun dönem etkilerini, AGE’lerden zengin beslenme modellerinin otoimmünite ve immün yaşlanma (immunosenescence) ile ilişkisini, pişirme tekniklerinin AGE oluşum hızını modüle eden biyokimyasal eşiklerini detaylı şekilde incelemesi gerekmektedir.

5.2. AGE–RAGE Eksenini: Klinik Tedaviler İçin Hedef Olarak Gelecek Potansiyeli

AGE–RAGE etkileşiminin inflamatuvar sinyal yolağındaki merkezi rolü göz önünde bulundurulduğunda, bu eksen gelecekte çok sayıda kronik hastalık için terapötik bir hedef haline gelebilir. Yakın dönem literatüründe:

RAGE antagonistleri, karbonil tuzaklayıcı ajanlar, glikasyon inhibitörleri, enzimatik AGE ayırıcılar (AGE-breakers) üzerine çalışmalar giderek artmaktadır.

Bununla birlikte mevcut klinik veriler, AGE'leri tamamen ortadan kaldırmanın fizyolojik matris bütünlüğünü zayıflatabileceğini de göstermektedir. Bu nedenle yeni stratejilerin, fizyolojik glikasyon düzeyini koruyarak patolojik birikimi azaltma hedefiyle geliştirilmesi daha olası görünmektedir.

5.3. Doku Mühendisliği Açısından Gelecek Perspektifleri

Glikasyonun ECM sertliği, hücre-matriks etkileşimi, reolojik özellikler ve hücre kaderi üzerine etkisi, doku mühendisliğinde önemli sonuçlar doğurmaktadır. Önümüzdeki yıllarda:

Anti-glycation kaplamalı biyomateryaller,

karbonil nötralize edici kültür ortamları, düşük glikasyon potansiyelli scaffold tasarımları,

AGE duyarlı akıllı iskeleler yenilikçi yaklaşımlar arasında olabilir.

Özellikle yaşlanan doku yerine konulacak yapay iskelelerin, genç ECM'e benzer glikasyon profilleri taşıması gerektiği açıktır. Bu düşünce, hücrenel yaşlanma ile glikasyon arasındaki ilişkinin daha derinlemesine anlaşılmasını zorunlu kılmaktadır.

5.4. Bütüncül Yaklaşım Gerekliliği

Bu çalışma, glikasyonun biyolojik sistemlerde yarattığı etkilerin tek bir disiplinde açıklanamayacağını göstermektedir.

Glikasyonun biyokimya (reaktif karboniller), immünoloji (inflamasyon/inflammasom aktivasyonu), beslenme (diyetsel AGE alımı), doku biyomekaniği (ECM çapraz bağlanma), klinik bilimler (diyabet, nörodejenerasyon, kardiyovasküler hastalıklar), doku mühendisliği (iskele tasarımı, genç ECM modeli), üzerindeki etkileri, disiplinler arası bir yaklaşımın gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Glikasyon, modern yaşam koşullarında hızlanan ve beslenme alışkanlıklarıyla modüle edilen kritik bir biyokimyasal süreçtir.

AGE birikimi, immün düzenleme üzerinde belirgin etkiler yaratarak inflamasyonun süresini ve şiddetini belirler.

Beslenme davranışları, pişirme teknikleri ve termal işlem parametreleri glikasyon yükünün temel belirleyicileridir.

Doku mühendisliğinde AGE oluşumunun kontrolü, yapay doku kalitesini ve hücrenel davranışı doğrudan etkileyecektir.

AGE–RAGE eksenini geleceğin klinik tedavilerinde önemli bir moleküler hedef olma potansiyeline sahiptir.

Bu çerçevede glikasyonun, biyomedikal araştırmaların önümüzdeki on yılında odaklanacağı temel mekanizmalardan biri olması beklenmektedir.

Kaynakça

- Akay, F., & Kızıl, G. (2023). Determination of antioxidant activity of dietary selenium, oleuropein, glutathione mixture. *European Journal of Technique*, 13(1), 49–53. <https://doi.org/10.36222/ejt.1303042>
- Akay, F., Kızıl, G., et al. (2024). Evaluation of ethanol extract of *Morus nigra* L. as an inhibitory agent for DNA-advanced glycation end product (DNA-AGEs). *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 61(2), 75–84. <https://doi.org/10.56042/ijbb.v61i2.1610>
- Akay, F., et al. (2025). Fructose-derived glycation and immune function: Effects on antigen binding in human IgG and lymphocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 765, 110315. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.110315>
- Ames, J. M. (1990). The Maillard reaction in foods. *Progress in Food & Nutrition Science*, 14(4), 315–343.
- Aranow, C. (2011). Vitamin D and the immune system. *Journal of Investigative Medicine*, 59(6), 881–886. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31821b8755>
- Bastide, N. M., Pierre, F. H., & Corpet, D. E. (2011). Heterocyclic amines and cooked meat: A review of epidemiology, formation, and mechanisms. *Nutrition and Cancer*, 63(5), 727–733.
- Bierhaus, A., & Nawroth, P. P. (2009). Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, 9(1), 17–28.
- Bierhaus, A., & Nawroth, P. P. (2009). Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus. *Diabetologia*, 52(11), 2251–2263.
- Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813–820.
- Cai, W., et al. (2012). Dietary advanced glycation end products exacerbate oxidative stress, inflammation, and increase risk of chronic disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(38), 15437–15442.
- Cai, W., He, J. C., Zhu, L., Chen, X., Wallenstein, S., & Vlassara, H. (2012). Reduced oxidant stress and extended lifespan in mice exposed to a low glycotxin diet. *Association for Aging Research*, 35(6), 454–463.
- Calder, P. C., Carr, A. C., Gombart, A. F., & Eggersdorfer, M. (2020). Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*, 12(4), 1181. <https://doi.org/10.3390/nu12041181>

- Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Chaudhuri, J., et al. (2018). Advanced glycation end products: a review of their mechanisms and pathophysiological roles. *Advances in Clinical Chemistry*, 84, 1–37.
- Chaudhuri, O., et al. (2018). The extracellular matrix as a dynamic niche in tissue homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19, 113–123.
- Chen, Y., Zhang, J., & Xu, J. (2022). RAGE-mediated inflammation and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5438. <https://doi.org/10.3390/ijms23105438>
- Cohen, M. P., et al. (2007). Role of AGE-protein cross-linking in diabetic vascular complications. *Diabetes*, 56(Suppl. 1), A413.
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., et al. (2018). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New England Journal of Medicine*, 378, e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal800389>
- Goldberg, T., Cai, W., Peppas, M., Dardaine, V., Baliga, B. S., Uribarri, J., & Vlassara, H. (2004). Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *Journal of the American Dietetic Association*, 104(8), 1287–1291.
- Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M., & Creager, M. A. (2006). Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114(6), 597–605.
- Hellwig, M., Henle, T., & Klostermeyer, H. (2019). Maillard reaction products in thermally processed foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(22), 6334–6346. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01944>
- Henle, T. (2005). Protein-bound advanced glycation endproducts (AGEs) as bioactive amino acid derivatives in foods. *Amino Acids*, 29(4), 313–322.
- Henle, T. (2019). Formation and occurrence of advanced glycation end products (AGEs) in foods. In *Advanced glycation end products in foods and health* (pp. 7–28). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-23852-6_2
- Hodge, J. E. (1953). Chemistry of the browning reaction in model systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1(15), 928–943.
- Kamada, N., Seo, S. U., Chen, G. Y., & Núñez, G. (2013). Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 13(5), 321–335.
- Li, J., Liu, D., Sun, L., & Lu, Y. (2015). AGE accumulation and its interaction with RAGE in normal and diabetic skin. *Journal of Dermatological Science*, 79(1), 1–9.

- Li, Q., et al. (2015). Advanced glycation end products and skin aging: Molecular mechanisms and skin homeostasis regulation. *Journal of Dermatological Science*, 80(3), 168–173.
- Monnier, V. M., et al. (2005). Cross-linking of the extracellular matrix by the Maillard reaction in aging and diabetes: An update on “a puzzle nearing resolution.” *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1043, 533–544.
- Monnier, V. M., Mustata, G. T., & Sell, D. R. (2005). The role of the Maillard reaction in aging of tissue proteins. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 566, 1–21.
- Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D., & Grune, T. (2015). Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*, 5(1), 194–222.
- O'Neill, L. A. J., Kishton, R. J., & Rathmell, J. (2016). A guide to immunometabolism for immunologists. *Nature Reviews Immunology*, 16(9), 553–565. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>
- Peppas, M., Uribarri, J., & Vlassara, H. (2003). Aging and glycation in the human body. *Clinical Advances in Aging Research*, 12(4), 124–132.
- Poulsen, M. W., Hedegaard, R. V., Andersen, J. M., et al. (2013). Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 10–37. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.04.052>
- Prasad, K., Mishra, M., & Kalra, J. (2019). Advanced glycation end products and cardiovascular disease: An emerging paradigm. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 24(2), 92–102. <https://doi.org/10.1177/1074248418799920>
- Rabbani, N., & Thornalley, P. J. (2015). Protein glycation — biomarkers of metabolic dysfunction and early-stage diabetes. *Clinical Science*, 128(12), 831–847. <https://doi.org/10.1042/CS20140624>
- Ramasamy, R., Yan, S. F., & Schmidt, A. M. (2012). Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1243, 88–102.
- Rooks, M. G., & Garrett, W. S. (2016). Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology*, 16(6), 341–352.
- Singh, R., Barden, A., Mori, T., & Beilin, L. (2001). Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia*, 44, 129–146. <https://doi.org/10.1007/s001250051594>
- Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). Advanced glycation end products and diabetic complications. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 18(1), 1–14.

- Sjöberg, K. A., et al. (2014). Advanced glycation end-products in human tissues: A review focusing on muscle. *Diabetologia*, 57, 233–243.
- Sjöberg, T., et al. (2014). Non-enzymatic glycation and crosslinking of collagen: biochemical and biomechanical consequences. *Biomedical Materials*, 9(4), 045003.
- Uribarri, J., Cai, W., Peppas, M., et al. (2020). Dietary glycotoxins and inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1461(1), 96–106. <https://doi.org/10.1111/nyas.14211>
- Uribarri, J., et al. (2010). Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(6), 911–916.
- Verzijl, N., DeGroot, J., & Bank, R. A. (2000). Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage. *Arthritis & Rheumatology*, 42(5), 1020–1026. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200005\)43:5<1020::AID-ANR13>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200005)43:5<1020::AID-ANR13>3.0.CO;2-L)
- Vlassara, H., & Striker, G. E. (2011). AGE restriction in diabetes mellitus: A paradigm shift. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(9), 526–539.
- Vlassara, H., & Striker, G. E. (2020). AGE restriction in diet: A novel approach to chronic disease prevention. *Current Diabetes Reports*, 20(12), 71. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01371-y>
- Wautier, J. L., & Wautier, M. P. (2011). Protein glycation: the AGE-RAGE axis in diabetic complications. *Kidney International*, 80(8), 715–721.
- Zhang, Q., Ames, J. M., Smith, R. D., Baynes, J. W., & Metz, T. O. (2009). A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry. *Journal of Proteome Research*, 8(2), 754–769.
- Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*, 30(6), 492–506.

BÖLÜM 62

İklim Değişikliğinin Sağlık Üzerindeki Çok Boyutlu Etkileri: Solunum, Kardiyovasküler ve Endokrin Sistem Odaklı Bir İnceleme

Mehmet Hayrullah Öztürk¹

¹ Öğr. Gör. Şırnak Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Orcid: 0000-0001-7178-6723

Giriş

İklim değişikliği, küresel ısınma ve değişen iklim süreçleri aracılığıyla insan sağlığı üzerinde doğrudan ve dolaylı çok yönlü etkiler oluşturan kritik bir küresel halk sağlığı sorunudur. Artan sıcaklıklar, sıcak hava dalgaları, seller, orman yangınları ve diğer aşırı hava olaylarına bağlı maruziyet; mortalite, ısıya bağlı hastalıklar ve yaralanmalarla sonuçlanan doğrudan sağlık etkilerine yol açmaktadır. Ayrıca artan ultraviyole (UV) radyasyonu, deri kanseri gibi uzun vadeli hastalık risklerini artırmaktadır (Health, 2024).

Dolaylı etkiler ise iklim değişikliğinin ekosistemler, doğal kaynaklar ve yaşam koşulları üzerindeki bozucu etkilerinin zincirleme sonuçlarını içermektedir (Aras & Demirci, 2020). Su kaynaklarının azalması, gıda üretimindeki bozulmalar ve besin güvenliğinin tehdit altına girmesi; yetersiz beslenme, su ile bulaşan hastalıklar ve çeşitli kronik sağlık sorunlarına yol açabilmektedir (Misra, 2014). Bitki örtüsü, su rejimleri ve habitat değişiklikleri; suyla ve vektörlerle bulaşan hastalıkların yaygınlığını artırmakta, ekosistem dengesizlikleri ise yeni patojenlerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (Bueno-Marí & Jiménez-Peydró, 2013). Ayrıca hava kirliliğinin ve aeroalerjen yoğunluğunun artması kronik solunum yolu hastalıkları, astım ve alerjik rinit gibi hastalıkların tetiklenmesine neden olmaktadır (Mojahed et al., 2022).

İklim değişikliğine bağlı afetler (seller, orman yangınları, fırtınalar) fiziksel travmalar, yaralanmalar, boğulma, psikolojik stres ve mental sağlık problemlerine yol açarak çok katmanlı riskler oluşturmaktadır (Akram & Mushtaq, 2024). Bu nedenle iklim değişikliğinin yol açtığı sağlık yükü; erken ölümler, bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıklarda artış, kronik hastalıkların kötüleşmesi, beslenme bozuklukları, su ve gıda güvencesizliği, ruh sağlığı sorunları, mesleki riskler ve sosyal eşitsizliklerin derinleşmesi gibi geniş bir yelpazede değerlendirilmelidir (Sutanto, 2024).

İklim kaynaklı sağlık etkileri toplumun tüm kesimlerini etkilemekle birlikte; kadınlar, çocuklar, yaşlılar, kronik hastalığı olan bireyler, göçmenler, düşük gelirli topluluklar ve altyapısı yetersiz bölgelerde yaşayanlar orantısız şekilde daha fazla etkilenmektedir (Curtis et al., 2017). Bu nedenle iklim değişikliğinin sağlık üzerindeki etkilerinin yönetiminde; iklim senaryoları, nüfus kırılganlığı, altyapı kapasitesi, ekosistem değişimleri ve sosyoekonomik eşitsizlikleri dikkate alan bütüncül risk değerlendirme modellerinin kullanılması gerekmektedir. Böylesi kapsamlı bir yaklaşım, hem epidemiyolojik modellemeler hem de etkili adaptasyon stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

İklim Değişikliği ve Küresel Sağlık

Mevcut küresel sağlık girişimleri, büyük ölçüde bulaşıcı hastalıkların kontrolü, anne ve çocuk sağlığının iyileştirilmesi ve aile planlaması hizmetlerinin güçlendirilmesi gibi geleneksel önceliklere odaklanmaktadır (Black et al., 2016).

Bununla birlikte, son yıllarda hızlanan kentleşme süreçleri ve megakentlerin ortaya çıkışı, küresel sağlık alanında giderek daha önemli bir çalışma sahası hâline gelmiştir. İlk bakışta bu girişimlerin önemli bir kısmı, iklim değişikliğine görece düşük duyarlılık gösteren sağlık sorunlarını hedefliyormuş gibi görünse de, iklim değişikliğinin küresel sağlık araştırmalarındaki öncelik düzeyinin yeterli olmadığı açıktır. Oysa günümüzde karşılaşılan birçok kritik küresel sağlık sorunu, iklim değişikliği ve iklim değişikliği süreçlerinden doğrudan veya dolaylı olarak etkilenmektedir (Kim et al., 2014). Aşırı hava olayları, artan sıcaklıklar, su ve gıda güvencesizliği gibi iklimle ilişkili faktörler; bulaşıcı hastalıkların yayılım dinamiklerini, kronik hastalıkların seyrini ve sağlık sistemlerinin dayanıklılığını ciddi ölçüde etkilemektedir (Sesay & Osborne, 2025). Ayrıca, kalkınma stratejileri ile enerji ve ekonomi politikalarında yer alan yapısal dinamikler de küresel düzeyde uygulanacak iklim değişikliği müdahaleleri doğrultusunda yeniden şekillenmektedir (Lefèvre et al., 2022). Bu bağlamda, küresel sağlık alanındaki çalışmaların iklim değişikliğinin çok boyutlu etkilerini sistematik biçimde ele alan, bütüncül ve sürdürülebilir bir perspektifle yürütülmesi, uzun vadeli ve etkili sağlık çıktılarının elde edilmesi açısından kritik bir zorunluluk hâline gelmiştir.

İklim Değişikliğinin Sağlık Üzerine Genel Etkileri

Hükümetlerarası İklim Değişikliği Paneli'nin (IPCC) Altıncı Değerlendirme Raporu (AR6), iklim risklerinin daha önceki projeksiyonlardan çok daha hızlı ortaya çıktığını ve küresel ısınmaya uyum sağlamanın giderek zorlaşacağını vurgulamaktadır (Clark et al., 2003). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan nicel değerlendirmeye göre 2030–2050 yılları arasında yalnızca ısı stresi, ishal, vektör kaynaklı hastalıklar (örn. sıtma) ve çocuklarda yetersiz beslenme nedeniyle yılda yaklaşık 250.000 fazladan ölüm meydana gelebileceği; bunların 38.000'inin yaşlılarda sıcaklık artışı, 48.000'inin ishal, 60.000'inin sıtma ve 95.000'inin çocukluk çağı malnütrisyonuna bağlı olacağı öngörülmektedir (WHO, 2014).

Güncel bilimsel değerlendirmeler, dünya genelinde yaklaşık 3,6 milyar insanın iklim değişikliğine son derece kırılgan bölgelerde yaşadığını ve bu bölgelerde son on yılda aşırı hava olaylarına bağlı ölüm oranlarının daha az kırılgan bölgelere göre 15 kata varan oranlarda daha yüksek olduğunu göstermektedir (The International Work Group for Indigenous Affairs, 2023). Bu durum, iklim değişikliğinin coğrafi ve sosyoekonomik eşitsizlikleri derinleştirerek sağlık üzerindeki yükünü orantısız biçimde artırdığını ortaya koymaktadır.

İklim değişikliği; sıcak hava dalgaları, seller, fırtınalar ve orman yangınları gibi aşırı hava olaylarının yol açtığı mortalite ve morbiditeyle sağlığı çok yönlü olarak etkilemektedir. Buna ek olarak, tarım ve gıda sistemlerindeki bozulmalar, zoonotik hastalıkların artışı, su ve vektör kaynaklı enfeksiyonların

yaygınlaşması, yetersiz beslenme ve iklim kaynaklı psikososyal stresörler hem fiziksel hem de ruh sağlığı üzerinde ciddi olumsuzluklara yol açmaktadır (Clark et al., 2003). İklim değişikliğinin etkileri yalnızca biyofiziksel sonuçlarla sınırlı kalmayıp, geçim kaynakları, gelir adaleti, sağlık hizmetlerine erişim ve sosyal destek yapılarını içeren temel sağlık belirleyicilerini de zayıflatmaktadır (WHO, 2021).

Bu sağlık riskleri tüm toplumları etkileyebilmekle birlikte özellikle kadınlar, çocuklar, etnik azınlıklar, yoksul topluluklar, göçmenler, yaşlı bireyler ve kronik hastalığı olanlar gibi dezavantajlı gruplar iklim kaynaklı tehditlere karşı daha kırılgandır (The International Work Group for Indigenous Affairs, 2023)(Clark et al., 2003). Araştırmalar, iklim değişikliğinin sağlık üzerindeki yükünün gelecekte daha da artacağını ve bu yükün özellikle çocuklar, kırılgan topluluklar ve altyapısı yetersiz bölgelerde yoğunlaşacağını göstermektedir (Haines et al., 2006). Ayrıca temiz hava, güvenli su, yeterli gıda, uygun barınma ve sağlık hizmetlerine erişim gibi temel sağlık belirleyicilerinin de iklim değişikliği karşısında giderek daha fazla tehdit altında olduğu bildirilmektedir (Tzavella et al., 2021).

Sonuç olarak, iklim değişikliğinin sağlık üzerindeki çok boyutlu etkilerini değerlendirebilmek için iklim senaryolarının yanı sıra nüfus kırılganlığı, ekosistem değişiklikleri, altyapı kapasitesi ve sosyoekonomik eşitsizlikleri de içeren bütüncül ve sistematik bir risk değerlendirme yaklaşımının benimsenmesi gerekmektedir. Bu yaklaşım hem epidemiyolojik modellemeler hem de etkili adaptasyon stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

İklim Değişikliğinin Solunum Sistemi Üzerindeki Etkisi

Karbondiyoksit (CO₂) ve siyah karbon (BC), küresel ısınmanın başlıca belirleyicileri arasında yer alan önemli emisyon bileşenleridir. Bu gazlar özellikle fosil yakıtların yanması, endüstriyel üretim süreçleri, ulaşım ve tarımsal yakma faaliyetleri sonucunda atmosfere karışmaktadır (George et al., 2017). Atmosferik dolaşım modellerindeki bozulmalar, sıcaklıkların uzun dönem ortalamalarının üzerine çıkmasına ve yer seviyesindeki ozon, partikül madde ve CO₂ gibi kirleticilerin konsantrasyonlarının artmasına yol açmaktadır (Fiore et al., 2015). Ozon ve partikül maddelerin solunum yollarında inflamatuvar yanıt oluşturduğu, bu mekanizmanın aeroalerjenlerin daha kolay penetrasyonuna zemin hazırlayarak solunumsal etkileri şiddetlendirdiği gösterilmiştir (Syed et al., 2023).

İklim değişikliğiyle ilişkili aşırı hava olaylarının solunum sağlığı üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Fırtınalar sırasında polen tanelerinin parçalanarak solunabilir aeroalerjenlere dönüşmesi, polen mevsimlerinde astım salgınlarını tetikleyebilmektedir (D'Amato et al., 2014)(D'Amato et al., 2020). İklim örüntülerindeki değişiklikler aeroalerjenlerin, patojenlerin ve vektörlerin hayatta

kalma, çoğalma ve yayılma dinamiklerini etkileyerek solunum enfeksiyonlarının insidansını ve virölansını artırmaktadır (Wu et al., 2016)(Nichols et al., 2018).

Aşırı sıcaklık ve nem artışı astım semptomlarını tetiklerken, düşük sıcaklıklar özellikle KOAH'lı bireylerde solunum yolu enfeksiyonlarında artışa yol açmaktadır (Ayres et al., 2008). Artan polen ve fungal spor yoğunluğu, duyarlı bireylerde astım alevlenmelerini belirgin şekilde şiddetlendirebilmektedir. Ayrıca sıcaklık artışlarının KOAH gibi mevcut solunum hastalıklarına sahip bireylerde erken mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonları, grip, sinüzit, bronşit ve pnömoni gibi hastalıkların hava kirliliğinin yoğun olduğu bölgelerde daha sık görüldüğü ve bu durumdan özellikle çocuklar, yaşlılar ve kronik hastalığı bulunan bireylerin etkilendiği belirtilmektedir (Olgun & Kantarlı, 2020). Tüm bu bulgular, iklim değişikliğinin hem yapıllı hem de doğal çevre üzerindeki etkileri aracılığıyla solunum sistemi hastalıklarında belirgin artışlara yol açacağını göstermektedir (D'Amato et al., 2014).

İklim Değişikliğinin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkisi

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) 2019 yılında dünya genelinde yaklaşık 18,6 milyon ölümle en önemli mortalite nedenlerinden biri olmayı sürdürmüştür (Roth et al., 2020). Aşırı hava olayları, yüksek veya düşük çevresel sıcaklıklar ve hava kirlleticilerine maruziyet, hem KVH'si bulunan bireylerde hastalığı kötüleştirilmekte hem de KVH gelişim riskini artırabilmektedir (Khraishah et al., 2022).

Sıcaklığa bağlı kardiyovasküler hasarın temel mekanizmalarından biri endotel disfonksiyonudur (Iba et al., 2023). Yüksek çevresel sıcaklıkların nitrik oksit sentezi, sitokin üretimi ve sistemik inflamasyonu etkileyerek damar tonusunu bozduğu; sıcaklığa bağlı dehidratasyon ve artan kan viskozitesinin ise trombogenez süreçlerini hızlandırdığı gösterilmiştir (Sandoo et al., 2015). Bu fizyolojik değişiklikler özellikle ateroskleroza bulunan bireylerde klinik sonuçların kötüleşmesine yol açabilmektedir.

Hem aşırı sıcak hem de aşırı soğuk koşullar miyokard enfarktüsü, malign aritmiler, tromboembolik hastalıklar ve ısıya bağlı sepsis benzeri şok durumlarının riskini artırmaktadır (Gostimirovic et al., 2020). Çevresel sıcaklık değişimleri, kan basıncı, kan viskozitesi ve kalp hızı gibi kardiyovasküler parametrelerde artışa yol açarak mortalite riskine katkıda bulunmaktadır (Leal Filho et al., 2014). Ayrıca sıcak hava dalgalarında görülen ölümlerin büyük çoğunluğunun önceden KVH tanısı olan bireylerde görülmesi dikkat çekicidir. Aşırı sıcaklıkların kardiyovasküler ilaçların farmakokinetik özelliklerini değiştirebilmesi de bu bireylerde klinik tablonun kötüleşmesine neden olabilmektedir. Ekstrem sıcaklık değişimlerinin hem iskemik hem de hemorajik inme mortalitesindeki artışla ilişkili olduğu da bildirilmektedir (Gostimirovic et al., 2020).

İklim Değişikliğinin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkisi

İklim değişikliği, çevresel koşulların ötesinde metabolik, hormonal ve fizyolojik süreçleri etkileyerek endokrin sistemi çok yönlü biçimde etkilemektedir. Endokrin sistem; metabolik düzenleme, üreme sağlığı, stres yanıtı ve homeostazın sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır. Artan sıcaklıklar, hava kirliliği, endokrin bozucu kimyasallara (EBK) maruziyet ve besin güvencesizliği gibi faktörler hormonal dengeyi bozarak çeşitli sağlık risklerine yol açmaktadır.

Sıcaklık artışları, termoregülasyonun sürdürülebilmesi için endokrin yanıtların değişmesine neden olmakta, özellikle endokrinolojik temelli hastalıkları olan bireylerde ısıya bağlı hasar riskini artırmaktadır. Yüksek sıcaklıkların endokrin eksen gelişimi ve hormonlara bağlı hastalıkların yaygınlığı üzerindeki etkisine ilişkin kanıtlar henüz sınırlı olmakla birlikte, artan sıcaklık maruziyetinin metabolik ve hormonal işlevlerde bozulmalara yol açabileceği bildirilmektedir (Hannan et al., 2024).

Diyabetli bireyler iklim değişikliğinin etkilerine karşı en savunmasız gruplardan biridir (Ratter-Rieck et al., 2023). Daha yüksek sıcaklıklarda diyabet insidansının arttığı (Blauw et al., 2017), yüksek sıcaklıkların disglisemi ve insülin direncini artırdığı (Valdés et al., 2019) ve günlük sıcaklıktaki her 5 °C'lik artışın diyabet nedeniyle hastaneye yatışları %6 oranında artırdığı bildirilmiştir. Diyabetli hastaların sıcak çarpması ve dehidratasyona daha yatkın olması da riskleri artırmaktadır (Cuschieri & Calleja Agius, 2021).

İklim değişikliğine bağlı sıcak hava dalgalarının tiroid hormonları ve metabolik hız üzerinde etkili olduğu; artan enerji gereksiniminin tiroid hormon düzeylerinde değişikliklere yol açabileceği belirtilmektedir (Mullur et al., 2014). Sıcak stresinin hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksenini aracılığıyla kortizol üretimini artırdığı ve kronik stres altında glukoz metabolizması bozuklukları, anksiyete ve kardiyometabolik hastalık riskini yükselttiği gösterilmiştir (Janssen, 2022).

Ayrıca iklim değişikliği; besin güvencesizliği, su kaynaklarının azalması ve besin değerlerindeki düşüş yoluyla endokrin sağlığı etkilemektedir. Özellikle iyot, selenyum ve çinko gibi tiroid fonksiyonu için kritik elementlerdeki azalma tiroid hastalıklarının yaygınlığını artırabilmektedir (Gorini et al., 2021). Ozon ve nitrojen oksitler gibi hava kirlleticilerine maruziyetin insülin direncini artırdığı ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklara katkıda bulunduğu da bildirilmektedir (Bailey et al., 2020).

Mevcut kanıtlar, iklim değişikliğinin endokrin sistemi metabolik, üreme ve tiroid fonksiyonları açısından çok yönlü olarak etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle iklim değişikliğiyle mücadele stratejilerinin yalnızca çevresel değil, aynı

zamanda endokrin sağlığını korumaya yönelik halk sağlığı politikalarını da içermesi gerekmektedir.

Sonuç

İklim değişikliğinin sağlık üzerindeki çok boyutlu etkileri, biyofiziksel, çevresel ve sosyoekonomik süreçlerin etkileşimiyle giderek daha karmaşık bir hâl almaktadır. Artan sıcaklıklar, hava kirliliği, ekstrem hava olayları, aeroalerjen yoğunluğu ve ekosistem dengesindeki bozulmalar; insan sağlığını doğrudan etkilediği gibi, kronik hastalıkların seyri, şiddeti ve yönetimi üzerinde de belirleyici bir rol oynamaktadır. Bu derleme kapsamında ele alınan bulgular, iklim değişikliğinin özellikle solunum, kardiyovasküler ve endokrin sistemleri hedef olarak hastalık yükünü önemli ölçüde artırdığını göstermektedir.

Solunum sistemi açısından değerlendirildiğinde; artan partikül madde, ozon ve aeroalerjen maruziyetinin astım, KOAH ve diğer solunumsal hastalıkların alevlenme sıklığını belirgin biçimde artırdığı; aşırı sıcaklık ve nem değişimlerinin solunum enfeksiyonlarına yatkınlığı yükselttiği görülmektedir. Polen mevsimlerinin uzaması ve aeroalerjenlerin biyokimyasal özelliklerindeki değişimler, iklim değişikliğinin solunum sağlığı üzerindeki etkilerini gelecekte daha da belirgin hâle getirecek temel mekanizmalardır. Kardiyovasküler sistemde ise sıcaklık değişimleri, hava kirliliği ve aşırı hava olayları aracılığıyla endotel disfonksiyonu, inflamasyon, hemodinamik bozulma ve trombogenez süreçlerini tetiklediği için mortalite ve morbiditede artışa yol açmaktadır. Aşırı sıcaklıkların özellikle yaşlılar ve önceden kardiyovasküler hastalık tanısı olan bireylerde ölüm oranlarını artırması, bu grubun iklim değişikliğine en duyarlı popülasyonlardan biri olduğunu göstermektedir. Endokrin sistemin iklim değişikliğine verdiği yanıtlar, metabolik ve hormonal süreçlerin dışsal stresörlere yüksek duyarlılığını ortaya koymaktadır. Sıcaklık artışları, besin güvencesizliği ve endokrin bozucu kimyasallara maruziyet gibi çevresel faktörler; diyabet, tiroid bozuklukları, obezite ve stres yanıtı mekanizmalarının düzenlenmesinde önemli rol oynayan hormonal eksenleri etkilemektedir. Kanıtlar, iklim değişikliğinin metabolik hastalık yükünü artırabileceğini ve uzun vadede hormonal homeostazı tehdit edebileceğini göstermektedir.

Bu kapsamlı etkiler göz önüne alındığında, iklim değişikliğinin sağlık üzerindeki sonuçları yalnızca belli hastalık gruplarıyla sınırlı olmayıp, toplumun tüm kesimlerini etkileyen, sistemik bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmelidir. Özellikle kadınlar, çocuklar, yaşlılar, kronik hastalığı olan bireyler, göçmenler ve düşük sosyoekonomik düzeydeki topluluklar gibi kırılgan grupların daha yüksek risk altında olduğu açıktır. Sonuç olarak, iklim değişikliğinin solunum, kardiyovasküler ve endokrin sistemler üzerinden yarattığı sağlık etkilerinin azaltılabilmesi için; erken uyarı sistemleri, iklim duyarlı sağlık politikaları, çevresel regülasyonlar, sürdürülebilir şehircilik uygulamaları ve koruyucu sağlık hizmetlerinin güçlendirilmesini içeren uzun

vadeli, bütüncül ve disiplinler arası stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda sağlık çalışanlarının iklim değişikliğinin klinik etkilerine yönelik bilgi ve farkındalıklarının artırılması, sağlığı koruma ve uyum mekanizmalarının etkin şekilde uygulanabilmesi için kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, iklim değişikliği ile mücadele yalnızca çevresel bir zorunluluk değil, küresel sağlık için acil ve çok boyutlu bir müdahale alanıdır.

Kaynakça

- Akram, S., & Mushtaq, S. (2024). Environmental change and floods: the long-ignored effects of displacement on mental health. *Frontiers in Public Health*, 12(September 2022), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1434123>
- Aras, B. B., & Demirci, K. (2020). İDeğişikliğininİnsan SağlığıÜzerindekiPsikolojiEtkileri. *Nazilli İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 1(2), 77–94.
- Ayres, J. G., Forsberg, B., Annesi-Maesano, I., Dey, R., Ebi, K. L., Helms, P. J., Medina-Ramón, M., Windt, M., & Forastiere, F. (2008). Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement. *European Respiratory Journal*, 34(2), 295–302. <https://doi.org/10.1183/09031936.00003409>
- Bailey, M. J., Naik, N. N., Wild, L. E., Patterson, W. B., & Alderete, T. L. (2020). Exposure to air pollutants and the gut microbiota: a potential link between exposure, obesity, and type 2 diabetes. *Gut Microbes*, 11(5), 1188–1202. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1749754>
- Black, R. E., Levin, C., Walker, N., Chou, D., Liu, L., & Temmerman, M. (2016). Reproductive, maternal, newborn, and child health: key messages from Disease Control Priorities 3rd Edition. *The Lancet*, 388(10061), 2811–2824. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00738-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00738-8)
- Blauw, L. L., Aziz, N. A., Tannemaat, M. R., Blauw, C. A., de Craen, A. J., Pijl, H., & Rensen, P. C. N. (2017). Diabetes incidence and glucose intolerance prevalence increase with higher outdoor temperature. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 5(1). <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000317>
- Bueno-Marí, R., & Jiménez-Peydró, R. (2013). Global change and human vulnerability to vector-borne diseases. *Frontiers in Physiology*, 4 JUN(1), 136–173. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00158>
- Clark, D., Stuart, H., Cabot, T., Freeman, P. J., Berens, E. K., Cabot, T., Milton, M., Hopkins, T., Staines, J., & Henson, R. (2003). Climate Change Climate change : 923(August), 920–923.
- Curtis, S., Fair, A., Wistow, J., Val, D. V., & Oven, K. (2017). Impact of extreme weather events and climate change for health and social care systems. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 16(Suppl 1). <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0324-3>
- Cuschieri, S., & Calleja Agius, J. (2021). The interaction between diabetes and climate change – A review on the dual global phenomena. *Early Human Development*, 155, 2–5. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105220>

- D'Amato, G., Cecchi, L., D'Amato, M., & Annesi-Maesano, I. (2014). Climate change and respiratory diseases. *European Respiratory Review*, 23(132), 161–169. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001714>
- D'Amato, G., Chong-Neto, H. J., Monge Ortega, O. P., Vitale, C., Ansotegui, I., Rosario, N., Haahtela, T., Galan, C., Pawankar, R., Murrieta-Aguttes, M., Cecchi, L., Bergmann, C., Ridolo, E., Ramon, G., Gonzalez Diaz, S., D'Amato, M., & Annesi-Maesano, I. (2020). The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 75(9), 2219–2228. <https://doi.org/10.1111/all.14476>
- Fiore, A. M., Naik, V., & Leibensperger, E. M. (2015). Air quality and climate connections. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 65(6), 645–685. <https://doi.org/10.1080/10962247.2015.1040526>
- George, M., Bruzzese, J. M., & Matura, L. A. (2017). Climate Change Effects on Respiratory Health: Implications for Nursing. *Journal of Nursing Scholarship*, 49(6), 644–652. <https://doi.org/10.1111/jnu.12330>
- Gorini, F., Sabatino, L., Pingitore, A., & Vassalle, C. (2021). Selenium: An element of life essential for thyroid function. *Molecules*, 26(23), 1–14. <https://doi.org/10.3390/molecules26237084>
- Gostimirovic, M., Novakovic, R., Rajkovic, J., Djokic, V., Terzic, D., Putnik, S., & Gojkovic-Bukarica, L. (2020). The influence of climate change on human cardiovascular function. *Archives of Environmental and Occupational Health*, 75(7), 406–414. <https://doi.org/10.1080/19338244.2020.1742079>
- Haines, A., Kovats, R. S., Campbell-Lendrum, D., & Corvalan, C. (2006). Climate change and human health: Impacts, vulnerability and public health. *Public Health*, 120(7), 585–596. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2006.01.002>
- Hannan, F. M., Leow, M. K. S., Lee, J. K. W., Kovats, S., Elajnaf, T., Kennedy, S. H., & Thakker, R. V. (2024). Endocrine effects of heat exposure and relevance to climate change. *Nature Reviews Endocrinology*, 20(11), 673–684. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01017-4>
- Health, G. (2024). Experts warn of serious health impacts from climate change for pregnant women, children, and older people. *Saudi Medical Journal*, 45(7), 754–755.
- Iba, T., Helms, J., Levi, M., & Levy, J. H. (2023). Inflammation, coagulation, and cellular injury in heat-induced shock. *Inflammation Research*, 72(3), 463–473. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01687-8>
- Janssen, J. A. M. J. L. (2022). New Insights into the Role of Insulin and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in the Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15). <https://doi.org/10.3390/ijms23158178>

- Khraishah, H., Alahmad, B., Ostergard, R. L., AlAshqar, A., Albaghdadi, M., Vellanki, N., Chowdhury, M. M., Al-Kindi, S. G., Zanobetti, A., Gasparini, A., & Rajagopalan, S. (2022). Climate change and cardiovascular disease: implications for global health. *Nature Reviews Cardiology*, 19(12), 798–812. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00720-x>
- Kim, K. H., Kabir, E., & Ara Jahan, S. (2014). A review of the consequences of global climate change on human health. *Journal of Environmental Science and Health - Part C Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, 32(3), 299–318. <https://doi.org/10.1080/10590501.2014.941279>
- Leal Filho, W., Azeiteiro, U., & Alves, F. (2014). Climate change and health : improving resilience and reducing risks.
- Lefèvre, J., Le Gallic, T., Fragkos, P., Mercure, J. F., Simsek, Y., & Paroussos, L. (2022). Global socio-economic and climate change mitigation scenarios through the lens of structural change. *Global Environmental Change*, 74(February), 0–1. <https://doi.org/10.1016/j.gloenvcha.2022.102510>
- Misra, A. K. (2014). Climate change and challenges of water and food security. *International Journal of Sustainable Built Environment*, 3(1), 153–165. <https://doi.org/10.1016/j.ijbsbe.2014.04.006>
- Mojahed, N., Mohammadkhani, M. A., & Mohamadkhani, A. (2022). Climate Crises and Developing Vector-Borne Diseases: A Narrative Review. *Iranian Journal of Public Health*, 51(12), 2664–2673. <https://doi.org/10.18502/ijph.v51i12.11457>
- Mullur, R., Liu, Y. Y., & Brent, G. A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews*, 94(2), 355–382. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>
- Nichols, G., Lake, I., & Heaviside, C. (2018). Climate change and water-related infectious diseases. *Atmosphere*, 9(10), 1–60. <https://doi.org/10.3390/atmos9100385>
- Olgun, E., & Kantarlı, S. (2020). İklim değişikliğinin sağlık üzerine etkileri. 13–23.
- Ratter-Rieck, J. M., Roden, M., & Herder, C. (2023). Diabetes and climate change: current evidence and implications for people with diabetes, clinicians and policy stakeholders. *Diabetologia*, 66(6), 1003–1015. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05901-y>
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J. R., Catapano, A. L., Chugh, S., Cooper, L. T., Coresh, J., ... Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>

- Sandoo, A., Veldhuijzen van Zanten, J. J. C. ., Metsios, G. S., Carroll, D., & Kitas, G. D. (2015). The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 4(1), 302–312. <https://doi.org/10.2174/1874192401004010302>
- Sesay, U., & Osborne, A. (2025). Building climate-resilient health systems in Sierra Leone: addressing the dual burden of infectious and climate-related diseases. *Infectious Diseases of Poverty*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40249-025-01294-9>
- Sutanto, H. (2024). Intersecting Crises: Exploring the Impact of Climate Change on the Burgeoning Burden of Non-Communicable Diseases. <https://doi.org/10.20944/preprints202402.1444.v1>
- Syed, M., Folz, R. J., & Ali, U. (2023). Environmental Factors and Their Impact on Airway Diseases: Exploring Air Pollution, Indoor and Outdoor Allergens, and Climate Change. *Current Pulmonology Reports*, 12(3), 162–170. <https://doi.org/10.1007/s13665-023-00319-8>
- The International Work Group for Indigenous Affairs. (2023). The Indigenous World 2023. In *The Indigenous World 2023*. (Vol. 34).
- Tzavella, F., Vgenopoulou, I., & Fradelos, E. C. (2021). Climate change as a social determinant of the quality of public health. *Archives of Hellenic Medicine*, 38(3), 401–409.
- Valdés, S., Doulatram-Gamgaram, V., Lago, A., Torres, F. G., Badía-Guillén, R., Oliveira, G., Goday, A., Calle-Pascual, A., Castaño, L., Castell, C., Delgado, E., Menendez, E., Franch-Nadal, J., Gaztambide, S., Gírbés, J., Gomis, R., Ortega, E., Galán-García, J. L., Aguilera-Venegas, G., ... Rojo-Martínez, G. (2019). Ambient temperature and prevalence of diabetes and insulin resistance in the Spanish population: Di@bet.es study. *European Journal of Endocrinology*, 180(5), 275–282. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0818>
- WHO. (2014). Quantitative risk assessment of the effects of climate change on selected causes of death, 2030s and 2050s.
- WHO. (2021). 2021 WHO health and climate change global survey report. In *World Health Organization*.
- Wu, X., Lu, Y., Zhou, S., Chen, L., & Xu, B. (2016). Impact of climate change on human infectious diseases: Empirical evidence and human adaptation. *Environment International*, 86, 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.007>

BÖLÜM 63

Fibromiyalji Yönetiminde Ağrı Nörobilim Eğitimi

Ayşe Şimşek¹ & Mustafa Kavak²

¹ Arş. Gör., Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0000-0001-9315-1534

² Öğr. Gör., Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0000-0002-3631-2140

Giriş

Fibromiyalji (FM), kalıcı multifokal ağrı, hiperaljezi, yorgunluk, uyku bozuklukları ve bilişsel değişimlerle karakterize, bireylerin yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasitesini ciddi şekilde etkileyen karmaşık bir kronik ağrı sendromudur (Cabo-Meseguer vd., 2017). FM'nin küresel prevalansı %2 ile %4 arasında değişmekte olup, yalnızca bireysel bir sağlık sorunu olmakla kalmayıp; yüksek sağlık hizmeti kullanımı ve iş gücü kaybı nedeniyle önemli bir ekonomik yük de oluşturmaktadır (Queiroz, 2013). Son 20 yılda FM'nin tanımı oldukça genişlemiş olmasına rağmen, özgül bir tanı testi ve spesifik bir tedavi yöntemi hâlen bulunmamaktadır (Chinn vd., 2016). Avrupa Romatizma ile Mücadele Ligi (EULAR) güncel önerilerine göre FM tedavisinde kanıta dayalı olarak en güçlü biçimde desteklenen temel yaklaşım egzersizdir. Gerekli durumlarda ise bireyselleştirilmiş psikolojik, farmakolojik ve multimodal rehabilitasyon yöntemlerinin tedaviye eklenebileceği belirtilmektedir (Macfarlane vd., 2017).

Güncel literatür, FM patofizyolojisini "Santral Sensitizasyon Sendromları" başlığı altında değerlendirmektedir (Chinn vd., 2016). Santral sensitizasyon, santral sinir sistemindeki (SSS) nöral sinyallerin amplifikasyonu sonucu ortaya çıkan ve doku hasarı olmaksızın ağrı aşırı duyarlılığına neden olan bir durumdur. FM'li hastalarda, ağrı deneyimi nosiseptörlerin periferik aktivasyonundan ziyade, beyin ve omurilikteki anormal işleme süreçlerinden kaynaklanan "nosiplastik ağrı" özellikleri göstermektedir. Ancak hastalar, ağrılarını sıklıkla biyomedikal bir modelle (doku hasarı veya yaralanma) ilişkilendirme eğilimindedir. Bu durum, korku-kaçınma davranışlarını, ağrı felaketleştirmeyi ve hareketsizliği artırabilen yanlış inanışlara yol açmaktadır (Nijs vd., 2021).

Bu noktada Ağrı Nörobilim Eğitimi (ANE), FM yönetiminde klinik uygulamalar açısından önemli bir gereksinim olarak öne çıkmaktadır. ANE, hastalara ağrının nörobiyolojik ve nörofizyolojik mekanizmalarını metaforlar aracılığıyla aktararak ağrı deneyiminin yeniden kavramsallaştırılmasını amaçlamaktadır. Bu yaklaşımda temel hedef, ağrının yalnızca bir "doku hasarı göstergesi" olduğu yönündeki algıyı değiştirerek beynin algıladığı tehdit düzeyini azaltmaktır (Butler ve Moseley, 2013). Bu bölümde, FM yönetiminde santral sensitizasyon temelinde ANE teorik altyapısı, etki mekanizmaları, uygulama yöntemleri ve güncel klinik kanıtları bütüncül bir çerçevede ele alınacaktır.

Fibromiyaljinin Nörofizyolojik Temeli

Güncel kanıtlar, FM'nin temel olarak periferik doku hasarından ziyade SSS'de ağrı işleme süreçlerindeki bozulmalarla ilişkili "nosiplastik" bir ağrı sendromu olduğunu göstermektedir. Bu tabloda, santral sensitizasyon olarak adlandırılan ve dorsal boynuz nöronlarında uyarılabilirliğin artışı, "wind-up" fenomeni ve yaygın ağrı hipersensitivitesi ile karakterize bir süreç ön plandadır (Clauw, 2014; Sluka ve Clauw, 2016). Bu süreçte ağrı deneyimi, periferik

nosiseptif girdiden bağımsız olarak, beyin ve omurilik düzeyindeki anormal işleme mekanizmaları sonucunda ortaya çıkan nosioplastik ağrı özellikleri göstermektedir (Siracusa vd., 2021).

İnen ağrı modülasyon sistemindeki dengesizlik, FM'nin nörofizyolojik temelini bir diğer önemli bileşenidir. Normal koşullarda dorsal boynuz düzeyinde ağrı sinyallerini baskılayan serotonerjik ve noradrenerjik inhibitör yolların etkinliğinin azaldığı, buna karşılık ağrı iletimini kolaylaştıran fasilitatör yolların görece baskın hale geldiği gösterilmiştir (Sluka ve Clauw, 2016). Bu bulgulara paralel olarak kantitatif duyuusal testler ve koşullu ağrı modülasyonu paradigmasını kullanan çalışmalar, FM'li hastalarda endojen analjezi kapasitesinin azaldığını ve temporal sumasyonun belirgin biçimde arttığını ortaya koymaktadır (Jurado-Priego vd., 2024; Siracusa vd., 2021).

Nörokimyasal düzeyde ise beyin omurilik sıvısında glutamat ve P maddesi gibi eksitator nörotransmitterlerin düzeylerinin yükseldiği, buna karşılık serotonin ve norepinefrin gibi inhibitör nörotransmitterlerin azaldığı bildirilmektedir (Becker ve Schweinhardt, 2012). Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları da ağrı işleme matrisi olarak tanımlanan insula, anterior singulat korteks ve prefrontal korteks gibi bölgelerde artmış aktivasyon ve yapısal değişiklikler göstererek bu nörokimyasal ve fonksiyonel bozulmaları desteklemektedir (Clauw, 2014; Jurado-Priego vd., 2024; Sluka ve Clauw, 2016). Bu bulgular birlikte ele alındığında, FM'de ağrının, beyindeki tehdit değerlendirmesindeki bozulma ve maladaptif nöroplastisite sonucu ortaya çıkan santral kaynaklı bir ağrı deneyimi olduğu kabul edilmektedir.

Ağrı Nörobilim Eğitimi: Temel Prensipler

ANE, kronik ağrı yönetiminde hastalara ağrının altında yatan nörobiyolojik ve nörofizyolojik mekanizmaları öğretmeyi amaçlayan terapötik bir eğitim yaklaşımıdır (Butler ve Moseley, 2013). ANE'nin temel amacı, ağrının yalnızca doku hasarıyla ilişkili olduğu yönündeki biyomedikal bakış açısını dönüştürmek ve ağrının merkezi sinir sistemi tarafından şekillenen, öğrenilmiş ve modüle edilebilen bir süreç olduğunu kavratmaktır (Moseley ve Butler, 2015).

ANE, ağrıyı biyopsikososyal model çerçevesinde ele alır. Bu modele göre ağrı yalnızca biyolojik girdilerin bir sonucu değildir; duygusal durum, bilişsel süreçler, inançlar ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle şekillenen çok boyutlu bir deneyimdir (Moseley ve Butler, 2015; Nuernberg Back vd., 2021). Eğitim sürecinde, beyin tehdit değerlendirme mekanizması ve “alarm sistemi” metaforu gibi analogiler kullanılarak, sinir sisteminin nasıl aşırı duyarlı hâle gelebildiği ve psikososyal faktörlerin bu duyarlılığı nasıl artırabildiği açıklanmaktadır (Butler ve Moseley, 2013).

ANE'nin temel öğrenme hedefleri şu şekilde özetlenebilir:

1. Ağrı ≠ Hasar ilişkisini yeniden tanımlamak: Ağrının varlığının her zaman doku hasarı anlamına gelmediğini ve kronik ağrıda doku iyileşmiş olsa bile ağrının devam edebileceğini öğretmek (Nijs vd., 2011).

2. Nöroplastisite ve Duyarsızlaştırma: Sinir sisteminin nöroplastik yapısı doğrultusunda, ağrının öğrenilmiş bir yanıt olabileceğini ve uygun stratejilerle (örneğin korku-kaçınma davranışlarının azaltılması ve dereceli aktivite) ile bu yanıtın tersine çevrilebileceğini kavratmak (Moseley ve Butler, 2015; L. Suso-Martí vd., 2022).

3. Tehdit Algısının Azaltılması: Hastaların ağrıya ilişkin hatalı inançlarını ve felaketleştirici düşüncelerini değiştirerek, beynin algıladığı tehdit düzeyini düşürmek ve böylece ağrı modülasyonunu olumlu yönde etkilemek (Brodal, 2017; Nijs vd., 2011).

Ağrı Nörobilim Eğitiminin Fibromiyaljide Etki Mekanizması

ANE, FM’de ağrı deneyimini belirleyen temel unsur olarak kabul edilen beyin temelli tehdit algısını yeniden yapılandırmayı hedefleyen bilişsel-eğitsel bir yaklaşımdır. Güncel ağrı nörobilimi, kronik ağrının yalnızca periferik doku hasarının doğrudan bir sonucu olmadığını; santral sensitizasyon, nöroplastik değişiklikler ve inen ağrı modülasyon sistemlerindeki işlev bozuklukları ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Malfliet vd., 2017; Moseley ve Butler, 2015). Bu bağlamda ANE, ağrıyı “doku hasarının mutlak bir göstergesi” olmaktan çıkarıp, beynin ürettiği koruyucu bir çıktı olarak yeniden anlamlandırmayı hedeflemektedir.

Bu bilişsel yeniden yapılandırma süreci, FM’de sık görülen ağrı felaketleştirme, hareket korkusu (kinezyofobi) ve pasif baş etme stratejilerinin azalmasına katkı sağlayarak beynin tehdit algısının düşürülmesine zemin hazırlar. Hastalar, sinir sisteminin nöroplastik bir yapı olduğunu ve ağrının da uygun deneyimler ile güvenli hareket yoluyla yeniden düzenlenebileceğini kavradıklarında, günlük aktivitelere katılım konusunda daha istekli hâle gelmektedirler (Louw vd., 2024). Bu bilişsel dönüşüm; kaçınma davranışlarının azalmasına, hareketle yeniden temas kurulmasına ve fonksiyonel kapasitenin artmasına katkı sağlamaktadır (Malfliet vd., 2017).

Sonuç olarak ANE, FM’de yalnızca semptomları baskılayan bir eğitim yaklaşımı değil; ağrıya yüklenen anlamı dönüştüren, tehdit algısını azaltan ve nörofizyolojik modülasyonu dolaylı olarak etkileyen bir “köprü müdahale” olarak konumlanmaktadır. Bu yönüyle ANE, egzersiz ve diğer aktif rehabilitasyon yaklaşımları için uygun bilişsel zemini oluşturarak, FM yönetiminde biyopsikososyal yaklaşımların etkinliğini güçlendiren temel bileşenlerden biri olarak değerlendirilmektedir.

Fibromiyaljide Ağrı Nörobilim Eğitiminin Klinik Uygulama İlkeleri ve Dozajı

FM’de ANE’nin klinik etkinliği, yalnızca içeriğin bilimsel doğruluğuna değil; eğitimin sunum biçimi, süresi, kullanılan araçlar ve hasta ile kurulan terapötik ilişkinin niteliğine de bağlıdır. ANE’nin yüz yüze, hasta merkezli ve etkileşimli biçimde sunulmasının, öğrenme düzeyi ve klinik çıktılar üzerinde daha güçlü etki oluşturduğu bildirilmektedir (van Ittersum vd., 2014).

Klinik pratikte ANE; yazılı eğitsel materyaller, görsel-işitsel içerikler ve yüz yüze anlatım yöntemleriyle desteklenerek uygulanabilmektedir. Yazılı materyaller ve çevrim içi kaynaklar, hastaların santral sensitizasyon ve ağrı modülasyonu gibi kavramları kendi öğrenme hızlarında yeniden gözden geçirmelerine olanak tanırken; animasyonlar ve görsellerle desteklenen videolar, soyut nörofizyolojik süreçlerin daha anlaşılır hâle gelmesine katkı sağlamaktadır (Malfliet vd., 2017).

ANE uygulamalarında metafor ve analogi kullanımı, özellikle FM gibi nosiplastik ağrının ön planda olduğu durumlarda, ağrının tehdit olarak algılanma düzeyini azaltmada etkili bir eğitim aracıdır. Örneğin ağrı sisteminin ‘hassaslaşmış bir alarm sistemi’ metaforu üzerinden açıklanması, hastaların ağrıyı doku hasarından bağımsız, santral kaynaklı koruyucu bir yanıt olarak yeniden kavramsallaştırmasını kolaylaştırmaktadır (Butler ve Moseley, 2013).

ANE’nin klinik etkililiğini belirleyen önemli değişkenlerden biri de uygulama dozajıdır. FM’de ANE dozajını doğrudan karşılaştıran en önemli çalışmalardan biri Amer-Cuenca ve arkadaşları tarafından yürütülmüştür. Bu randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) farklı ANE dozları karşılaştırılmış; yüksek doz ANE (6 seans × 45 dakika) uygulanan hastalarda, düşük doz ANE veya biyomedikal eğitim alan gruplara kıyasla üçüncü ayda ağrı şiddetinde daha belirgin azalma saptanmıştır. Bu bulgu, FM’de ANE’nin yeterli süre ve yoğunlukta uygulanmasının da klinik sonuçlar açısından kritik olduğunu ortaya koymaktadır (Amer-Cuenca vd., 2020). Dozaj konusunu dolaylı olarak ele alan diğer RKÇ’ler de benzer biçimde, en az 4–6 seanslık yapılandırılmış ANE programlarının, tek seanslık veya kısa süreli bilgilendirme uygulamalarına kıyasla ağrı şiddeti, fonksiyonel durum ve ağrıya yönelik inançlar üzerinde daha kalıcı etkiler oluşturduğunu göstermektedir (Saracoglu vd., 2021). Bununla birlikte, eğitimin yalnızca dozu değil, sunum biçimi de klinik sonuçlar üzerinde belirleyici bir role sahiptir. Van Ittersum ve arkadaşlarının FM’li hastalarda yalnızca yazılı ANE materyali kullanılarak gerçekleştirdiği RKÇ’de, ağrı şiddeti, ağrı felaketleştirme ve günlük yaşam aktiviteleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Araştırmacılar, ANE’nin etkili olabilmesi için yalnızca pasif yazılı bilgilendirme yerine, yüz yüze, etkileşimli ve hastanın aktif katılımını içeren bir eğitim sürecinin gerekli olduğunu vurgulamışlardır (van Ittersum vd., 2014). Bu bulgu FM’de ANE’nin yalnızca içeriğinin değil; sunum biçimi,

terapötik ilişki ve etkileşim düzeyinin de klinik sonuçlar üzerinde belirleyici olduğunu göstermektedir.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, FM’de ANE’nin yalnızca kısa süreli bilgilendirme şeklinde değil; **en az 4–6 seanslık, yapılandırılmış, etkileşimli ve görsel-işitsel materyallerle desteklenen bir program olarak uygulanmasının** daha rasyonel bir klinik yaklaşım olduğu görülmektedir. Ayrıca eğitimin farklı öğrenme araçlarıyla desteklenmesi, hastanın sürece aktif katılımını artırmakta ve eğitsel kazanımların kalıcılığını güçlendirmektedir.

Fibromiyaljide Ağrı Nörobilim Eğitiminin Klinik Etkililiği ve Güncel Literatür

FM’de ANE’nin klinik etkililiğine ilişkin literatür, son yıllarda yayımlanan RKÇ’ler ve bunları bütüncül biçimde değerlendiren sistematik derleme ve meta-analizlerle giderek artmaktadır. Mevcut bulgular, ANE’nin tek başına uygulandığında sınırlı düzeyde etki gösterdiğini; buna karşılık egzersiz ve diğer multimodal yaklaşımlarla birlikte kullanıldığında daha belirgin klinik yararlar sağladığını ortaya koymaktadır.

ANE’nin klinik etkinliğini inceleyen çalışmalar, eğitimin formatı, dozajı ve kombine edildiği tedavi bileşenlerine göre farklılık göstermektedir. Bu alandaki en kapsamlı çalışmalardan biri olan FIBROWALK çalışmasında; ANE, terapötik egzersiz, bilişsel davranışçı terapi ve farkındalık eğitimini içeren çok bileşenli bir müdahale programı standart tedavi ile karşılaştırılmıştır. İki yüz yetmiş iki hastanın dahil edildiği bu çalışmada, müdahale grubunda Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) skoru, ağrı şiddeti, kinezyofobi ve fiziksel fonksiyon parametrelerinde standart tedaviye kıyasla büyük etki büyüklüğü ile anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (Serrat et al., 2021).

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde ANE’nin uygulanabilirliğini araştıran çalışmada Barrenengoa-Cuadra ve arkadaşları, 139 hasta ile yürüttükleri araştırmada yedi seanslık grup ANE eğitiminin etkilerini incelemiştir. Çalışma sonucunda, bir yılın sonunda ANE grubundaki hastaların %39,7’sinde FIQ skorlarında %50’den fazla azalma görülürken, rutin tedavi alan kontrol grubunda bu oran yalnızca %4,5 olarak bildirilmiştir (Barrenengoa-Cuadra vd., 2021). Benzer bir yaklaşımla Areso-Bóveda ve arkadaşları, ANE ile birleştirilmiş grup egzersiz programının, standart bakım alan FM’li kadınlarla karşılaştırıldığında FIQ skorları, ağrı şiddeti, ağrı felaketleştirme ve kinezyofobi düzeylerinde anlamlı iyileşmeler sağladığını göstermiştir. Ayrıca bir yıl sonunda müdahale grubundaki kadınların %49’unun artık FM tanı kriterlerini karşılamadığı rapor edilmiştir (Areso-Bóveda vd., 2022). Bu bulgular, ANE’nin uzun vadeli semptom yönetimi ve hastalık algısının değiştirilmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

ANE'nin farklı egzersiz modaliteleriyle birlikte uygulanmasına yönelik çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Sousa ve arkadaşları su içi egzersizlere eklenen dört seanslık ANE'nin etkilerini inceledikleri çalışmalarında, yalnızca su içi egzersiz uygulanan grup ile ANE + su içi egzersiz uygulanan grubun her ikisinde de ağrı şiddetinde azalma gözlemlendiğini, ancak gruplar arasında ağrı şiddeti açısından anlamlı bir fark oluşmadığını bildirmiştir. Buna karşın ANE grubunda SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin sosyal fonksiyon alt boyutu dışında tüm alt boyutlarında artış gözlemlenmiş; özellikle fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, ağrı ve canlılık alt boyutlarında hem büyük etki büyüklüğü hem de klinik açıdan anlamlı düzeyde iyileşme sağlanmıştır (Sousa vd., 2024). 2025 yılında yapılan bir pilot çalışmada ise ANE ile direnç eğitimi kombinasyonu, aerobik ve esneklik egzersizleri ile karşılaştırılmış; ANE ve direnç egzersizi kombinasyonunun kısa vadede ağrı şiddetini ve uzun vadede trapezius kasındaki basınç ağrı eşiğini iyileştirmede diğer gruba göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (Rodríguez-Domínguez vd., 2025). Yine başka bir RKÇ'de FM'li hastalarda ANE, motor imgeleme temelli egzersiz (MIEP) ve bu iki yaklaşımın kombinasyonu uygulanmış; tüm deney gruplarında ağrı şiddetinde anlamlı azalma saptanmıştır. ANE içeren gruplarda ağrıya ilişkin organik inançlarda belirgin iyileşme görülürken, MIEP'nin beden farkındalığı ve motor kontrol üzerinde olumlu etkiler sağladığı rapor edilmiştir (Kircali vd., 2024).

RKÇ'lerden elde edilen bu bulgular, sistematik derlemeler ve meta-analizlerle de büyük ölçüde doğrulanmaktadır. Suso-Martí ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımlanan meta-analizinde, ANE içeren müdahalelerin FM'li hastalarda ağrı şiddeti, FIQ skoru, kinezyofobi ve depresyon belirtileri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ancak küçük-orta düzeyde klinik etki oluşturduğu bildirilmiştir. Yazarlar, en güçlü etkilerin ANE'nin egzersiz ya da psikolojik yaklaşımlar ile kombine edildiği protokollerde ortaya çıktığını vurgulamaktadır (Luis Suso-Martí vd., 2022). Yine başka bir meta-analizde Saraçoğlu ve arkadaşları multimodal tedavi programlarına ANE eklenmesinin FM'li bireylerde FIQ skorları, ağrı şiddeti, ağrı felaketleştirme, anksiyete ve depresyon düzeyleri üzerinde kontrol gruplarına kıyasla anlamlı üstünlük sağladığını bildirmiştir. Bununla birlikte, çalışmalar arasındaki heterojenliğin yüksek olması ve bazı metodolojik sınırlılıklar nedeniyle sonuçların dikkatle yorumlanması gerektiği belirtilmiştir (Saracoglu vd., 2022).

Genel olarak güncel RKÇ'ler ve meta-analizler birlikte değerlendirildiğinde, fibromiyaljide ANE'nin; ağrıya ilişkin bilgi, inançlar, tehdit algısı ve korku-kaçınma davranışları üzerinde güçlü; ağrı şiddeti, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerinde ise çoğunlukla küçük-orta düzeyde klinik etkililik gösterdiği görülmektedir. Bu nedenle ANE, FM yönetiminde tek başına bir tedavi yöntemi olarak değil; egzersiz, psikolojik müdahaleler ve gerekli durumlarda farmakolojik tedaviler ile bütünleştirilen biyopsikososyal temelli multimodal programların temel bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç

FM, santral sensitizasyon ve nosioplastik ağrı mekanizmalarının belirleyici olduğu, belirgin biyopsikososyal boyutlara sahip kronik bir ağrı sendromudur. Bu bağlamda ANE, FM yönetiminde yalnızca ağrıya ilişkin bilgi düzeyini artıran bir yaklaşım değil; hastanın tehdit algısını yeniden yapılandıran, ağrıya yüklediği anlamı dönüştüren ve davranışsal değişimi destekleyen temel bir bilişsel müdahale olarak değerlendirilmektedir.

Bu bölümde özetlenen deneysel ve klinik kanıtlar, ANE'nin özellikle egzersiz ve diğer aktif rehabilitasyon yaklaşımları ile entegre edildiğinde ağrıya ilişkin inançlar, korku-kaçınma davranışları, kinezyofobi ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı iyileşmeler sağlayabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte ANE'nin klinik etkililiğinin; uygulama dozajı, sunum biçimi ve hasta ile kurulan terapötik ilişkinin niteliği gibi faktörlere duyarlı olduğu görülmektedir. Mevcut veriler, en az 4–6 seanslık, yapılandırılmış ve etkileşimli programların, kısa süreli bilgilendirme oturumlarına kıyasla daha kalıcı klinik kazanımlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak ANE, FM yönetiminde yalnızca semptom odaklı bir eğitim aracı değil, ağrıya ilişkin algı ve inançları dönüştüren temel bir bilişsel müdahale bileşeni olarak görülmelidir. Mevcut kanıtlar, ANE'nin özellikle egzersiz ve diğer biyopsikososyal yaklaşımlarla bütünleştirildiğinde ağrı şiddeti, korku-kaçınma davranışları ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı iyileşmeler sağlayabildiğini göstermektedir. Bundan sonraki çalışmalarda, ANE programlarının içerik, süre ve uygulama biçimlerinin daha net tanımlanması ve standartlaştırılması, FM yönetiminde bu müdahalenin yerini güçlendirecektir.

Kaynaklar

- Amer-Cuenca, J. J., Pecos-Martín, D., Martínez-Merineró, P., Lluch Gírbés, E., Nijs, J., Meeus M., et al. (2020). How much is needed? Comparison of the effectiveness of different pain education dosages in patients with fibromyalgia. *Pain Medicine*, 21(4), 782-793.
- Areso-Bóveda, P. B., Mambrillas-Varela, J., García-Gómez, B., Moscosio-Cuevas, J. I., González-Lama, J., Arnaiz-Rodríguez, E., et al (2022). Effectiveness of a group intervention using pain neuroscience education and exercise in women with fibromyalgia: a pragmatic controlled study in primary care. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 23(1), 323.
- Barrenengoa-Cuadra, M. J., Muñoa-Capron-Manieux, M., Fernández-Luco, M., Angón-Puras, L. Á., Romón-Gómez, A. J., Azkuenaga, M., et al. (2021). Effectiveness of a structured group intervention based on pain neuroscience education for patients with fibromyalgia in primary care: A multicentre randomized open-label controlled trial. *European Journal of Pain*, 25(5), 1137-1149.
- Becker, S., & Schweinhardt, P. (2012). Dysfunctional neurotransmitter systems in fibromyalgia, their role in central stress circuitry and pharmacological actions on these systems. *Pain Research and Treatment*, 2012(1), 741746.
- Brodal, P. (2017). A neurobiologist's attempt to understand persistent pain. *Scandinavian Journal of Pain*, 15(1), 140-147.
- Butler, D. S., Moseley, G. L. (2013). *Explain Pain 2nd Edn*, South Australia: Noigroup.
- Cabo-Meseguer, A., Cerdá-Olmedo, G., & Trillo-Mata, J. L. (2017). Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Med Clin (Barc)*, 149(10), 441-448. doi:10.1016/j.medcli.2017.06.008
- Chinn, S., Caldwell, W., & Gritsenko, K. (2016). Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Current Pain and Headache Reports*, 20(4), 25.
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: a clinical review. *Jama*, 311(15), 1547-1555. doi:10.1001/jama.2014.3266
- Jurado-Priego, L. N., Cueto-Ureña, C., Ramírez-Expósito, M. J., & Martínez-Martos, J. M. (2024). Fibromyalgia: a review of the pathophysiological mechanisms and multidisciplinary treatment strategies. *Biomedicines*, 12(7), 1543.
- Kircali, S., Özcan, Ö. Ö., & Karahan, M. (2024). Pain neuroscience education and motor imagery-based exercise protocol for patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Brain and Behavior*, 14(9), e70013.
- Louw, A., Schuermann, T., Zimney, K., & Puente-dura, E. J. (2024). Pain neuroscience education for acute pain. *International Journal of Sports Physical Therapy*, 19(6), 758.

- Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., . . . Branco, J. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(2), 318-328.
- Malfliet, A., Leysen, L., Pas, R., Kuppens, K., Nijs, J., Van Wilgen, P., et al, K. (2017). Modern pain neuroscience in clinical practice: applied to post-cancer, paediatric and sports-related pain. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 21(4), 225-232.
- Moseley, G. L., & Butler, D. S. (2015). Fifteen years of explaining pain: the past, present, and future. *The Journal of Pain*, 16(9), 807-813.
- Nijs, J., George, S. Z., Clauw, D. J., Fernández-de-Las-Peñas, C., Kosek, E., Ickmans, K., et al. (2021). Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine. *The Lancet Rheumatology*, 3(5), e383-e392.
- Nijs, J., Van Wilgen, C. P., Van Oosterwijck, J., van Ittersum, M., & Meeus, M. (2011). How to explain central sensitization to patients with ‘unexplained’ chronic musculoskeletal pain: practice guidelines. *Manual Therapy*, 16(5), 413-418.
- Nuernberg Back, C. G., Liebano, R. E., & Avila, M. A. (2021). Perspectives of implementing the biopsychosocial model to treat chronic musculoskeletal pain in primary health care. *Pain Management*, 11(2), 217-225.
- Queiroz, L. P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(8), 356.
- Rodríguez-Domínguez, Á.-J., Rebollo-Salas, M., Chillón-Martínez, R., Cardellat-González, M., Blanco-Heras, L., & Jiménez-Rejano, J.-J. (2025). Pain Neuroscience Education and Resistance Training in Women With Fibromyalgia: A Randomized Control Pilot Study. *Pain Research and Management*, 2025(1), 7550108.
- Saracoglu, I., Akin, E., & Aydin Dincer, G. B. (2022). Efficacy of adding pain neuroscience education to a multimodal treatment in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 25(4), 394-404.
- Saracoglu, I., Leblebici, M. A., Yaman, F., & Kavuncu, V. (2021). Pain neuroscience education combined with usual treatment for fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 24(11), 1409-1418. doi:10.1111/1756-185x.14223
- Serrat, M., Sanabria-Mazo, J. P., Almirall, M., Musté, M., Feliu-Soler, A., Méndez-Ulrich, J. L., et al. (2021). Effectiveness of a multicomponent treatment based on pain neuroscience education, therapeutic exercise, cognitive behavioral therapy, and mindfulness in patients with fibromyalgia

- (FIBROWALK study): a randomized controlled trial. *Physical Therapy*, 101(12), pzab200.
- Siracusa, R., Paola, R. D., Cuzzocrea, S., & Impellizzeri, D. (2021). Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 3891.
- Sluka, K. A., & Clauw, D. J. (2016). Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*, 338, 114-129. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.06.006
- Sousa, A. P. d., Almeida, L. A., Lourenço, B. P., Alvares, L. D., & Avila, M. A. (2024). Pain neuroscience education improves quality of life when added to aquatic exercise therapy for women with fibromyalgia: randomized controlled clinical trial. *Disability and Rehabilitation*, 46(8), 1559-1569.
- Suso-Martí, L., Cuenca-Martínez, F., Alba-Quesada, P., Muñoz-Alarcos, V., Herranz-Gómez, A., Varangot-Reille, C., et al. (2022). Effectiveness of pain neuroscience education in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Pain Medicine*, 23(11), 1837-1850.
- Suso-Martí, L., Cuenca-Martínez, F., Alba-Quesada, P., Muñoz-Alarcos, V., Herranz-Gómez, A., Varangot-Reille, C., et al. (2022). Effectiveness of Pain Neuroscience Education in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Medicine*, 23(11), 1837-1850. doi:10.1093/pm/pnac077
- van Ittersum, M. W., van Wilgen, C. P., van der Schans, C. P., Lambrecht, L., Groothoff, J. W., & Nijs, J. (2014). Written pain neuroscience education in fibromyalgia: a multicenter randomized controlled trial. *Pain Practice*, 14(8), 689-700.

BÖLÜM 64

Karpal Tünel Sendromu Olan Bireylerde El Fonksiyonları ile Okupasyonel Yeterlilik ve Aktivite Önem İlişkisinin Değerlendirilmesi

Yasin Çelik¹ & Sevda Asqarova²

¹ Bağcılar Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği,
ORCID: 0009-0007-4825-0868

² Prof. Dr., Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-3469-9409

GİRİŞ

KTS, median sinirin karpal tünel içerisinde mekanik kompresyona uğraması sonucunda ortaya çıkan en sık periferik mononöropatilerden biridir (Joshi et al., 2022). Median sinir, başparmak, işaret ve orta parmakların duyusunu sağlayan ve tenar kasların motor innervasyonundan sorumlu olan karma bir sinirdir. Bası nedeniyle oluşan demiyelinizasyon, akson kaybı ve vasküler bozulmalar, klinik tablonun temel patofizyolojik mekanizmalarını oluşturur (Dahlin et al., 2010).

Erken evrede genellikle duyuusal semptomlar baskındır: uyuşma, karıncalanma, yanma, elektriklenme hissi. Hastalık ilerledikçe motor etkilenme ortaya çıkar; özellikle abdükör pollicis brevis ve opponens pollicis kaslarında güç kaybı görülebilir (Padua et al., 2016). Motor etkilenmenin görünür hale gelmesi, rehabilitasyon sürecinde daha agresif yaklaşımlar gerektirebilecek ileri evreyi temsil eder.

KTS'nin toplumdaki prevalansı %1 ila %5 arasında değişmektedir (Atroshi et al., 1999). Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Bu cinsiyet farkının hormonal değişiklikler, bağ dokusu yapısı ve biyomekanik faktörlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Sternbach, 1999).

Mesleki maruziyetler de önemli bir risk faktörüdür. Uzun süreli bilgisayar kullanımı, titreşimli aletlerle çalışma, tekrarlayıcı kavrama hareketleri ve aşırı el bileği pozisyonları KTS riskini artırmaktadır (Bonfiglioli et al., 2015). KTS'nin özellikle toplumun çalışma çağındaki bireylerinde görülmesi, iş gücü kaybı ve ekonomik maliyet açısından ciddi bir toplumsal yük oluşturur.

KTS olgularının yaklaşık yarısı idiyopatik olarak tanımlansa da altta yatan çeşitli risk faktörleri bulunur. Bunlar arasında tekrarlayıcı mikrotravmalar, sistemik hastalıklar (diyabet, hipotiroidi, romatoid artrit), obezite, gebelik, yaşlanma ve el bileğinde anatomik varyasyonlar yer alır (Osterman et al., 2012; Geoghegan et al., 2004). Karpal tünel içindeki basıncın artmasına yol açan durumlar —özellikle fleksör tendonlarda kalınlaşma veya tünelin çapının daralması— median sinirin iskemiye uğramasına ve semptomların ortaya çıkmasına neden olur (Han et al., 2011).

KTS'nin en yaygın belirtileri şunlardır:

- Parestezi: Başparmak, işaret ve orta parmakta uyuşma ve karıncalanma
- Gece ağrısı: Gece uyanmaları klasik bir bulgudur (Zamborsky et al., 2017)
- Kavrama ve pinç gücünde azalma (Tikiz et al., 2013)
- İnce motor becerilerde bozulma: Düğme ilikleme, yazı yazma gibi beceriler (Zarrin et al., 2024)

- Tenar kas atrofsi: İleri evreyi temsil eder (Padua et al., 2016)
- Uykunun bölünmesi nedeniyle oluşan yorgunluk, psikolojik stres ve yaşam kalitesinde düşme KTS'nin ikincil etkileri arasında yer alır (Jerosch-Herold et al., 2017).

Tanıda öykü ve fizik muayene birincil basamaktır; elektrofizyolojik testler tanıyı doğrulayan altın standarttır (Alanazy, 2017).

Provokatif Testler:

- Phalen testi
- Ters Phalen
- Tinel
- Durkan kompresyon testi

Bu testlerin duyarlılık ve özgüllükleri farklı olsa da özellikle birden fazla testin pozitif olması tanıs al değeri artırır (Bruske et al., 2002).

Görüntüleme:

Ultrasonografi, median sinir kesit alanının (MSKA) artmasını gösterebildiğı için tanıda giderek daha fazla kullanılmaktadır (Raji et al., 2014).

Elektrofizyolojik Değerlendirme:

Median sinir iletim hızlarında yavaşlama, amplitüd azalma veya blok tanı koydurucudur (MacDermid & Wessel, 2004).

El fonksiyonları, bireyin günlük yaşam aktivitelerini bağımsız şekilde sürdürebilmesi açısından kritik öneme sahiptir. KTS'de duysal ve motor bozuklukların birlikte görülmesi, özellikle kavrama gücünde belirgin azalmaya yol açar (Hu & Hu, 2024). Tikiz ve ark. (2013), hafif ve orta dereceli KTS'de dahi kavrama gücünün anlamlı ölçüde azaldığını bildirmiştir.

İnce motor becerilerdeki bozulma, kişinin işe katılım, öz bakım, ev işleri ve serbest zaman aktivitelerinde ciddi performans kayıplarına yol açabilir (Wielemborek et al., 2022). KTS'nin yarattığı fonksiyonel etkiler sadece fiziksel değildir; sürekli ağrı ve fonksiyon kaybı kişinin öz-yeterlik algısını azaltır, benlik saygısını olumsuz etkiler ve depresif belirtilere zemin hazırlayabilir (Núñez-Cortés et al., 2022).

Ergoterapistler, KTS'li bireylerde hem fiziksel hem psikososyal etkilenimi değerlendirir. Aktivite analizi, duyu-motor değerlendirme, kavrama gücü ölçümleri ve kişinin yaşam bağlamında karşılaştığı performans sorunları bu sürecin temelini oluşturur (Hall et al., 2013). Ergoterapi müdahaleleri arasında şunlar yer alır:

- Aktivite modifikasyonu
- Splintleme
- Tendon ve sinir kaydırma egzersizleri
- Duyu eğitimi
- Ergonomik düzenlemeler
- Psikososyal destek (Amini, 2011)

KTS'nin ergoterapi açısından en kritik yönü, aktivite öneminin fiziksel bozulma ile aynı yönde değişmeyebilmesidir. Kişi, el fonksiyonları zayıf olsa da aktiviteye verdiği değer yüksek kalabilir; bu da müdahale hedeflerinin bireyselleştirilmesini gerektirir (Black et al., 2019).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, karpal tünel sendromu (KTS) tanısı almış bireylerde el fonksiyonları ile okupasyonel yeterlilik ve aktivitelerin birey açısından taşıdığı önem arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yürütülmüş kesitsel ve gözlemsel bir araştırmadır. Araştırmanın yöntemsel yapısı, ergonomi ve el rehabilitasyonu alanındaki klinik çalışmaların standartlarına ve ergoterapi araştırmalarında önerilen metodolojik çerçevelere dayanmaktadır (Portney & Watkins, 2015). Araştırma süreci etik, örneklem oluşturma, veri toplama ve analiz aşamaları açısından bütüncül şekilde planlanmıştır.

Araştırma, Şubat–Mayıs 2025 tarihleri arasında Bağcılar Devlet Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'nde yürütülmüştür. Çalışma başlamadan önce Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.02.2025 tarih ve 2025.28-80 sayılı onay alınmış; tüm süreç Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun şekilde yürütülmüştür.

Katılımcılara araştırmanın amacı, yöntemi, veri gizliliği ve gönüllülük esasları ayrıntılı biçimde açıklanmış; çalışmaya yalnızca bilgilendirilmiş gönüllü onamı imzalayan bireyler dahil edilmiştir. Veriler kimliksizleştirilmiş ve analiz sürecinde yalnızca kodlanmış numaralar kullanılmıştır.

Araştırmanın çalışma grubunu, EMG ile doğrulanmış hafif veya orta şiddette KTS tanısı almış 18–65 yaş arası bireyler oluşturmuştur. Bu yaş aralığının tercih edilme nedeni, KTS'nin erişkin dönemde sık görülmesi ve nörolojik, kas iskelet sistemi ve bilişsel fonksiyonların değerlendirmeye uygun bir düzeyde stabil olmasıdır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

- 18–65 yaş arasında olmak,

- EMG sonucu hafif veya orta derecede KTS tanısı almış olmak,
- Türkçe okuyup yazabilmek,
- Değerlendirmeyi tamamlamaya yeterli bilişsel kapasiteye sahip olmak,
- Gönüllü katılım onayı vermek.

Dışlanma kriterleri ise şu şekildedir:

- Bilateral KTS tanısı (fonksiyonel heterojenlik yaratmaması için),
- Diyabet, romatoid artrit, amiloidoz veya hipotiroidi gibi sistemik hastalıklar (KTS semptomlarını etkileyebileceği için) (Osterman et al., 2012),
- Üst ekstremitte cerrahi öyküsü,
- Değerlendirme sürecini tamamlayamamak,
- Ciddi nörolojik veya psikiyatrik bozukluklar.

Korelasyon analizleri için gerekli minimum örneklem büyüklüğü G*Power 3.1 programında orta etki büyüklüğü ($r = .30$), %80 güç ve .05 alfa düzeyiyle 175 kişi olarak hesaplanmış; veri kayıpları göz önünde bulundurularak daha geniş bir grup davet edilmiştir. Değerlendirmeyi eksiksiz tamamlayan 181 birey analize dahil edilmiştir.

Veri toplama süreci, poliklinikte standart bir görüşme odasında, araştırmacının yönettiği birebir oturumlar şeklinde yürütülmüştür. Değerlendirme sırasında dikkat dağıtıcı unsurların azaltılması ve katılımcının rahat koşullarda yanıt verebilmesi sağlanmıştır. Her bir değerlendirme yaklaşık 12–20 dakika sürmüştür.

Araştırmada üç temel veri toplama aracı kullanılmıştır:

Demografik Bilgi Formu

Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, dominant el, hastalık süresi ve eşlik eden sağlık sorunları gibi temel sosyodemografik bilgileri toplanmıştır. Bu değişkenler KTS'nin klinik şiddetini ve fonksiyonel etkilenimi etkileyebildiği için önem taşımaktadır (Genova et al., 2020).

Aktivite Öz-Değerlendirme Ölçeği (AÖDÖ)

AÖDÖ, Kielhofner'in İnsan Okupasyon Modeli (MOHO) çerçevesinde geliştirilmiş kişi merkezli bir değerlendirme aracıdır (Kielhofner, 2008). Ölçek, bireylerin aktivitelerdeki öz-yeterlik düzeylerini ve aktivitelerin onlar için taşıdığı önemi ölçmektedir.

- Toplam 21 maddeden oluşur.
- Her madde iki başlık altında 1–4 arasında puanlanır:
- Yeterlilik (capability)

- Aktivite önemi (importance)
- Puanlar kılavuz doğrultusunda 0–100 aralığına dönüştürülür.
- Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Pekçetin ve ark. (2018) tarafından yapılmıştır.

AÖDÖ'nün bu çalışma için uygun olmasının nedeni, KTS'nin yalnızca fiziksel değil, bireyin aktiviteye ilişkin algılarını da etkileyebilmesidir. Özellikle aktivite önemi, ergoterapi müdahale planlamasında kritik bir değişkendir.

Duruöz El İndeksi (DEİ)

DEİ, el fonksiyonlarını değerlendiren 18 maddelik öz-bildirim temelli bir ölçektir ve hastanın günlük yaşam aktivitelerinde el kullanımına ilişkin yaşadığı güçlükleri ölçer (Duruöz et al., 1996).

- Her madde 0 (zorlanma yok) ile 5 (yapılamıyor) arasında puanlanır.
- Toplam puan 0–90 arasında değişir; yüksek puan daha fazla fonksiyon kaybını ifade eder.
- Türkçe geçerlilik çalışması Gökşenoğlu ve arkadaşları (2018) tarafından yapılmıştır.
- DEİ özellikle KTS çalışmalarında güvenilirliği ve fonksiyonel duyarlılığı nedeniyle sık tercih edilmektedir (Wielemborek et al., 2022).

Veriler SPSS 25.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Öncelikle demografik özelliklere ilişkin tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde) hesaplanmış; ardından ölçek puanlarının dağılımı Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk testleri ile incelenmiştir. Tüm değişkenlerin normal dağılmadığı belirlenmiş ve ileri analizlerde parametrik olmayan yöntemler tercih edilmiştir. El fonksiyonları (DEİ) ile aktivite yeterliliği ve aktivite önemi (AÖDÖ) arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. İlişki düzeyleri şu şekilde yorumlanmıştır (Portney & Watkins, 2015):

- .00–.19 = ilişki yok
- .20–.39 = zayıf
- .40–.69 = orta
- .70–.89 = güçlü
- .90–1.00 = çok güçlü

Cinsiyete ve hastalık süresine göre farklar Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < .05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Demografik Bulgular

Araştırmaya katılan 181 bireylerin yaş ortalaması 40.45 ± 12.11 olup en küçük yaş 36 ve en büyük yaş 70'tir. Bireylerin tanı sahibi olmaları yani hastalık süreleri ortalama 41.06 ± 34.19 aydır. Bireylere ait dominant el, hasta el, sahip oldukları diğer hastalık ve kullandıkları ilaç bilgileri gibi demografik bilgileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Demografik bulgular

		Kişi Sayısı	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	49	27.1
	Kadın	132	72.9
Dominant El	Sağ	155	85.6
	Sol	26	14.4
Hasta El	Sağ	142	78.5
	Sol	39	21.5
Diğer Tanı			
Bel fıtığı		2	1.1
Kronik Astım		7	4.0
Kemik Erimesi		2	1.2
Migren		5	2.8
Akdeniz Anemisi		1	0.6
Yok		164	90.7
İlaç			
Ventolin		5	2.8
Etol Fort		1	0.6
Osteocare		1	0.6
Yok		174	96.2

Bireylerin Duruöz El İndeksi ve Aktivite Öz Değerlendirme Ölçeği'nden aldıkları puanlar Tablo 2'de verilmiştir. Duruöz El İndeksi yanıtlarına göre bireyler mutfak, temizlik, işle ilgili aktiviteler ve Diğer kategorisinde tanımlanan anahtar çevirme, makasla kesme gibi aktivitelerde kısıtlılıklar ve zorluklar yaşamaktadır. Giyinme aktivitelerinde ise düşük oranda zorluk yaşamaktadırlar. Duruöz El İndeksi toplam puanı bireylerin günlük rutinlerinde orta düzeyde aktivite kısıtlılığı ve zorluklar yaşadıklarını göstermektedir (Tablo 2).

Aktivite Öz Değerlendirme Ölçeği yanıtlarına göre bireyler aktivitelere katılıma yeterlilikte orta düzeyde problemler yaşamaktadır. Aktivitelere verdikleri önem puanları ise yeterlilik puanlarından yüksektir. Bu durum bireylerin aktivite yeterliliğinde güçlük çektiklerini ancak bu aktivitelerin rutinlerinde öneme sahip olduğunu göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 2: El fonksiyonları ve aktivite yeterlilik bulguları

	N	Minimum	Maksimum	Ort./SS
DEİ (Mutfak)	181	.00	25.00	9.53±6.12
DEİ (Giyinme)	181	.00	4.00	1.87±1.46
DEİ (Temizlik)	181	.00	7.00	1.72±1.40
DEİ (İş)	181	.00	8.00	3.03±2.02
DEİ (Diğer)	181	.00	12.00	4.30±3.05
DEİ (Toplam)	181	.00	48.00	20.47±12.20
AÖDÖ (Aktivite yeterliliği)	181	16.00	83.00	57.16±11.73
AÖDÖ (Önem)	181	36	81	60.01±12.98

DEİ: Duruöz El İndeksi, AÖDÖ: Aktivite Öz Değerlendirme Ölçeği

El Fonksiyonları ile Aktivite Yeterliliği ve Önem İlişkisi Bulguları

Bireylerin elde edilen ölçümlere ait bulguların normallik değerlendirmeleri Shapiro Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelenmiştir. Duruöz El İndeksi ve Aktivite Öz Değerlendirme Ölçeği'nden elde edilen bulgular normal dağılım göstermemektedir (Tablo 3).

Tablo 3: Verilerin normallik değerdendirmeleri bulguları

		Kolmogorov–Smirnov		Shapiro Wilk	
		df	Sig.	df	Sig.
DEİ (Toplam)		181	.001	181	.000
AÖDÖ (Aktivite yeterliliği)		181	.000	181	.000
AÖDÖ (Önem)		181	.000	181	.000

DEİ: Duruöz EL İndeksi, AÖDÖ: Aktivite Öz Değerdendirme Ölçeği, $p < 0.05$

Yapılan korelasyon analizi sonucunda, Duruöz El İndeksi (DEİ) toplam puanı ile Aktivite Öz Değerdendirme Ölçeği (AÖDÖ) Yeterlilik skoru arasında anlamlı ve negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Korelasyon katsayısı orta düzeyde negatif olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu sonuç, el fonksiyonları kötüleşen bireylerin aktiviteleri gerçekleştirme kapasitesinin azaldığını göstermektedir (Tablo 4).

El fonksiyonlarının alt boyutları incelendiğinde, mutfak, giyim, temizlik ve iş aktivitelerinde daha fazla zorlanan bireylerin, genel aktiviteleri gerçekleştirme düzeylerinin de daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle DEİ Temizlik alt ölçeği ile AÖDÖ Yeterlilik skoru arasında en güçlü negatif korelasyon bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu bulgu, ince motor beceriler gerektiren temizlik aktivitelerinde yaşanan zorlukların, bireylerin günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak sürdürebilme düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu göstermektedir (Tablo 4).

Benzer şekilde, iş aktivitelerinde zorlanma ile aktiviteleri gerçekleştirme kapasitesi arasında da anlamlı bir negatif ilişki tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Bu durum, çalışma ve üretkenlik gerektiren aktivitelerde yaşanan fonksiyonel kısıtlamaların bireylerin genel aktiviteleri sürdürme becerileriyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir (Tablo 4).

Araştırmada, DEİ toplam puanı ile Aktivite Öz Değerdendirme Ölçeği (AÖDÖ) Önem skoru arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($\rho = 0.118$, $p = 0.114$). Bu bulgu, el fonksiyonlarındaki bozulmanın bireylerin aktivitelerin önemine verdikleri değer üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir (Tablo 4).

DEİ alt ölçekleri incelendiğinde, bazı spesifik el fonksiyonları ile aktivitelerin önem algısı arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Özellikle DEİ Giyim ve DEİ Temizlik alt ölçekleri ile AÖDÖ Önem skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, ancak zayıf düzeyde pozitif ilişkiler bulunmuştur ($\rho = 0.220$, $p = 0.003$ ve $\rho = 0.225$, $p = 0.002$) (Tablo 4).

Ancak, iş ve diğer günlük yaşam aktivitelerinde zorlanma ile aktivitelerin önem algısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu durum, bireylerin iş ve üretkenlik aktivitelerinde zorluk yaşasalar bile, bu aktiviteleri ne kadar önemli gördükleriyle doğrudan bir bağlantı olmadığını göstermektedir (Tablo 4).

Aktiviteleri gerçekleştirme düzeyi ile aktivitelerin önem algısı arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan analizde, zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ($\rho = 0.263$, $p < 0.001$). Bu sonuç, bireylerin aktivite yeterliliği arttıkça, aktiviteleri daha önemli görme eğiliminde olduklarını göstermektedir. Ancak bu ilişkinin güçlü olmaması, bireylerin aktiviteleri gerçekleştirme kapasitesinin aktiviteleri ne kadar önemli gördüklerini belirleyen tek faktör olmadığını göstermektedir (Tablo 4).

Tablo 4: Değişkenler Arası Korelasyon Bulguları

		DEİ (Mutlak)	DEİ (Giyim)	DEİ (Temizlik)	DEİ (İş)	DEİ (Diğer)	DEİ (Toplam)	AÖDÖ- Yeterlilik	AÖDÖ- Önem
DEİ (Mutlak)	Korelasyon Katsayısı	1.000	.590**	.702**	.466**	.780**	.927**	-.423**	.140
	p	.	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.061
DEİ (Giyim)	Korelasyon Katsayısı	.590**	1.000	.685**	.588**	.740**	.760**	-.335**	.220**
	p	.000	.	.000	.000	.000	.000	.000	.003
DEİ (Temizlik)	Korelasyon Katsayısı	.702**	.685**	1.000	.493**	.718**	.803**	-.462**	.225**
	p	.000	.000	.	.000	.000	.000	.000	.002
DEİ (İş)	Korelasyon Katsayısı	.466**	.588**	.493**	1.000	.642**	.671**	-.464**	.006
	p	.000	.000	.000	.	.000	.000	.000	.931
DEİ (Diğer)	Korelasyon Katsayısı	.780**	.740**	.718**	.642**	1.000	.923**	-.416**	.032
	p	.000	.000	.000	.000	.	.000	.000	.670
DEİ (Toplam)	Korelasyon Katsayısı	.927**	.760**	.803**	.671**	.923**	1.000	-.472**	.118
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.	.000	.114
AÖDÖ- Yeterlilik	Korelasyon Katsayısı	-.423**	-.335**	-.462**	-.464**	-.416**	-.472**	1.000	.263**
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.	.000
AÖDÖ- Önem	Korelasyon Katsayısı	.140	.220**	.225**	.006	.032	.118	.263**	1.000
	p	.061	.003	.002	.931	.670	.114	.000	.

DEİ: Duruöz EL İndeksi, AÖDÖ: Aktivite Öz Değerlendirme Ölçeği

** $p < 0.01$ düzeyinde anlamlıdır (çift yönlü).

Kadın ve erkekler arasında DEİ toplam puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.155$). Bu bulgu, el fonksiyonları yönünden grupların homojen olduğunu göstermektedir. Cinsiyete göre el fonksiyonlarına bakıldığında kadın ve erkeklerin el fonksiyonları (DEİ toplam puanı) açısından benzer olduğu söylenebilir. Kadın ve erkekler arasında aktivite yeterliliği ($p = 0.001$) ve önem ($p = 0.001$) açısından anlamlı farklar vardır (Tablo 5). Bu nedenle, cinsiyet grupları aktivite yeterliliği ve önem algısı açısından homojen değildir.

Tablo 5: Cinsiyete Göre El Fonksiyonları ve Aktivite Öz Değerlendirme Karşılaştırması

		Kadın (Medyan)	Erkek (Medyan)	Z	p
DEİ (Toplam)		8.0 (4.0–12.0)	7.0 (3.0–11.0)	-1.423	.155
AÖDÖ Yeterlilik	–	4.2 (3.8–4.6)	3.5 (3.0–4.0)	-3.477	.001
AÖDÖ Önem	–	4.5 (4.2–4.8)	4.0 (3.6–4.3)	-3.090	.001

DEİ: Duruöz EL İndeksi, AÖDÖ: Aktivite Öz Değerlendirme Ölçeği

Hastalık süresi ile el fonksiyonlarının kötüleşmesi arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır. KTS hastalık süresi uzasa bile, el fonksiyonlarında belirgin bir kötüleşme olduğuna dair anlamlı bir kanıt bulunamamıştır ($p = 0.207$). Hastalık süresi ile aktivite yeterliliği arasında anlamlı bir negatif ilişki vardır ($p = 0.033$). Hastalık süresi arttıkça bireylerin aktivitelerde yeterlilik algısı azalmaktadır. Hastalık süresi ile aktivitelere verilen önem algısı arasında anlamlı bir negatif ilişki vardır ($p = 0.005$). Hastalık süresi arttıkça bireylerin aktivitelerle ilgili önem düzeyi azalmaktadır (Tablo 6).

Bununla birlikte katılımcıların dominant ellerinde KTS tanısı bulunup bulunmamasına göre DEİ toplam puanı ve alt ölçek puanları karşılaştırılmıştır. Yapılan analizlerde, KTS'nin dominant elde olmasının DEİ skorları üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmadığı görülmüştür ($p > 0.05$).

Tablo 6: Hastalık süresine göre fark bulguları

	DEİ (Toplam)	AÖDÖ- Yeterlilik	AÖDÖ- Önem	Hastalık Süresi
DEİ (Toplam)	Korelasyon katsayısı 1.000	-.472**	.118	.094
	Sig.	.000	.114	.207
	N	181	181	181
AÖDÖ- Yeterlilik	Korelasyon katsayısı -.472**	1.000	.263**	-.159*
	Sig.	.000	.000	.033
	N	181	181	181
AÖDÖ- Önem	Korelasyon katsayısı .118	.263**	1.000	-.209**
	Sig.	.114	.000	.005
	N	181	181	181
Hastalık Süresi	Korelasyon katsayısı .094	-.159*	-.209**	1.000
	Sig.	.207	.033	.005
	N	181	181	181

DEİ: Duruöz El İndeksi, AÖDÖ: Aktivite Öz Değerlendirme Ölçeği

** p < 0.01 düzeyinde anlamlıdır (çift yönlü).

* p < 0.05 düzeyinde anlamlıdır (çift yönlü).

TARTIŞMA

Bu çalışma, Karpal Tünel Sendromu (KTS) tanısı alan bireylerde el fonksiyonlarının, aktivitelerdeki öz-yeterlik (yeterlilik algısı) üzerinde belirgin etkili olduğunu; buna karşın aktivitelerin birey açısından taşıdığı önem üzerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığını göstermiştir. Bu sonuç, literatürde KTS'nin fonksiyonel kısıtlılık yarattığına dair bulgularla uyumludur (Padua et al., 2016; Hu & Hu, 2024). Çalışmamızda DEİ skorları yükseldikçe AÖDÖ yeterlilik puanlarının düşmesi, el fonksiyonlarındaki bozulmanın bireyin kendisini aktivite performansında daha az yeterli hissetmesine yol açtığını göstermektedir.

Aktivite öneminde değişiklik görülmemesi ise dikkat çekici bir bulgudur. Bu durum, bireylerin KTS'ye bağlı fiziksel sınırlılık yaşasalar bile, yaşamlarında anlamlı buldukları aktivitelerin değerini koruduklarını göstermektedir. Ergoterapi literatürü, aktivite öneminin kişisel değerler, roller ve yaşam öyküsüyle ilişkili olduğunu; fiziksel kapasiteden daha bağımsız bir yapıda sürdüğünü vurgulamaktadır (Kielhofner, 2008; Black et al., 2019). Çalışmamızın bulguları, bu teorik yaklaşımı klinik düzeyde desteklemektedir.

Cinsiyet ve hastalık süresine ilişkin sonuçlar da literatürle paraleldir. Kadınlarda yeterlilik ve önem puanlarının daha düşük olması, KTS'nin kadınlarda daha yüksek prevalans ve semptom şiddetiyle seyredebileceğini bildiren çalışmalarla uyumludur (Atroshi et al., 1999; Sternbach, 1999). Hastalık süresi arttıkça hem yeterlilik hem önem puanlarının azalması ise KTS'nin zaman içinde bireyin aktivite katılımını daha çok etkilediğini düşündürmektedir.

Genel olarak bu çalışma, KTS'de rehabilitasyon sürecinin yalnızca fiziksel semptomların azaltılmasına değil, bireylerin aktivitelerle kurduğu anlam

ilişkinin korunmasına da odaklanması gerektiğini göstermektedir. Ergoterapi müdahalelerinin, öz-yeterliği artırmaya yönelik yapılandırılmış yaklaşımlarla (ergonomik düzenlemeler, aktivite modifikasyonları, adaptif stratejiler vb.) desteklenmesi önemlidir. Aynı zamanda kişinin yaşamında değerli bulunduğu aktiviteleri belirlemek ve bu aktivitelerde sürdürülebilir katılım sağlamak, tedavi planlamasının merkezinde yer almalıdır.

Teşekkür

Bu çalışma, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ergoterapi Anabilim Dalı'nda hazırlanmış yüksek lisans tezinden üretilmiştir. Araştırma sürecindeki katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Sevdâ Asgarova'ya teşekkür ederim. Veri toplama aşamasında destek sağlayan Bağcılar Devlet Hastanesi çalışanlarına ve gönüllü olarak katılım gösteren tüm bireylere teşekkür ederim.

KAYNAKÇA

- Amini, D. (2011). Occupational therapy interventions for upper-extremity conditions. *American Journal of Occupational Therapy*, 65(2), 232–240.
- Alanazy, M. H. (2017). Diagnostic performance of nerve conduction studies in carpal tunnel syndrome. *Neurosciences*, 22(3), 205–214.
- Alfonso, C., Jann, S., Massa, R., & Torrieri, F. (2010). Diagnosis, treatment and follow-up of carpal tunnel syndrome: A review. *Neurological Sciences*, 31(3), 243–252.
- Asqarova, S. (2017). Ergoterapide kişi merkezli yaklaşımın değerlendirme sũrecine etkileri. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 5(1), 1–12.
- Atroshi, I., Gummesson, C., Johnsson, R., Ornstein, E., Ranstam, J., & Rosén, I. (1999). Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA*, 282(2), 153–158.
- Black, M. H., Milbourn, B. T., Desha, L., & Falkmer, T. (2019). Understanding occupational engagement and meaning: A synthesis of literature. *Journal of Occupational Science*, 26(3), 304–318.
- Bonfiglioli, R., Mattioli, S., Armstrong, T., Graziosi, F., Marinelli, F., Farioli, A., ... Violante, F. (2015). Physical workload and carpal tunnel syndrome. *Occupational and Environmental Medicine*, 73(7), 471–477.
- Bruske, J., Bednarski, M., Paluch, Ł., & Zyluk, A. (2002). The usefulness of provocative tests in carpal tunnel syndrome. *Journal of Hand Surgery*, 27(6), 493–497.
- Case-Smith, J. (2003). *Occupational therapy for children*. Elsevier.
- Dahlin, L. B., Lundborg, G., & Rosén, B. (2010). Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 44(1), 1–7.
- Duruöz, M. T., Poiraudau, S., Fermanian, J., Menkes, C. J., Amor, B., & Dougados, M. (1996). Development and validation of the Duruöz Hand Index. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 55(6), 302–307.
- Genova, A., Dix, O., Saefan, A., Thakur, M., & Hassan, A. (2020). Carpal tunnel syndrome: A review of literature. *Cureus*, 12(3), e7333.
- Geoghegan, J. M., Clark, D. I., Bainbridge, L. C., Smith, C., & Hubbard, R. (2004). Risk factors in carpal tunnel syndrome. *Journal of Hand Surgery*, 29(4), 315–320.
- Gökşenoğlu, G., Duruöz, M. T., & Ketenci, A. (2018). Validity and reliability of the Turkish version of the Duruöz Hand Index in upper-extremity disorders. *Journal of Hand Therapy*, 31(2), 239–247.

- Hall, C. M., Guess, T. M., & Simmons, J. M. (2013). Upper extremity function and rehabilitation. *Hand Clinics*, 29(3), 341–351.
- Han, S., Lee, E., & Kim, Y. (2011). Morphological changes of the carpal tunnel in patients with carpal tunnel syndrome. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 469(3), 857–863.
- Hu, W., & Hu, J. (2024). Association between hand function and clinical severity in carpal tunnel syndrome: A systematic review. *Journal of Hand Therapy*, 37(1), 21–30.
- Jerosch-Herold, C., Harth, A., & Shepstone, L. (2017). The clinical and psychological impact of carpal tunnel syndrome. *Journal of Hand Surgery*, 42(10), 812–819.
- Joshi, M., Sreekanth, R., & Verma, A. (2022). Carpal tunnel syndrome: Clinical features, diagnosis and management. *Neurology India*, 70(1), 45–55.
- Kielhofner, G. (2008). *Model of Human Occupation: Theory and application* (4th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Levin, K. H., & Wilbourn, A. J. (2017). Clinical neurophysiology of carpal tunnel syndrome. *Hand Clinics*, 33(1), 11–19.
- Lewańska, M. (2020). Functional asymmetry in carpal tunnel syndrome. *Journal of Hand Therapy*, 33(2), 167–173.
- MacDermid, J. C., & Wessel, J. (2004). Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: A systematic review. *Journal of Hand Therapy*, 17(2), 309–319.
- Núñez-Cortés, R., Bravo, C., & Araya, A. (2022). Psychological implications of carpal tunnel syndrome: A review. *Disability and Rehabilitation*, 44(8), 1214–1222.
- Osterman, A. L., Seidman, G. D., & Thompson, J. (2012). Carpal tunnel syndrome: Etiology and pathophysiology revisited. *Hand Clinics*, 28(4), 637–643.
- Padua, L., Coraci, D., Erra, C., Pazzaglia, C., Paolasso, I., Loreti, C., ... Hobson-Webb, L. (2016). Carpal tunnel syndrome: Clinical features, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*, 15(12), 1273–1284.
- Pekçetin, S., Kayıhan, H., & Akel, S. (2018). Turkish adaptation of the Occupational Self Assessment: Reliability and validity study. *Turkish Journal of Occupational Therapy*, 2(1), 25–33.
- Portney, L. G., & Watkins, M. P. (2015). *Foundations of clinical research: Applications to practice* (3rd ed.). Pearson.
- Raji, A. R., Akrami, M., & Kazemian, M. (2014). Sonographic evaluation in carpal tunnel syndrome diagnosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 40(7), 1458–1464.

- Sparks, A. (2023). Functional and psychosocial consequences of hand conditions in occupational performance. *Journal of Occupational Therapy*, 77(4), 512–523.
- Sternbach, G. (1999). Carpal tunnel syndrome: A historical perspective. *Western Journal of Medicine*, 171(5), 359–361.
- Tikiz, C., Üstün, N., & Eskiuyurt, N. (2013). Grip strength and functional status in mild-to-moderate carpal tunnel syndrome. *Rheumatology International*, 33(7), 1823–1828.
- Warren, T., Hoffman, H., & Patel, P. (2024). Diurnal variations in hand symptoms among patients with carpal tunnel syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 32(1), 74–82.
- Wielemborek, M., Nowakowski, A., & Lubiowski, P. (2022). The impact of carpal tunnel syndrome on fine motor skills and hand dexterity. *Hand Surgery & Rehabilitation*, 41(2), 105–112.
- Zamborsky, R., Kokavec, M., Simko, L., & Bohac, M. (2017). Carpal tunnel syndrome: Symptoms, diagnosis, and treatment. *Open Medicine*, 12(1), 200–207.
- Zarrin, M., Kashani, F., & Bahmani, F. (2024). Fine motor impairment in early-stage carpal tunnel syndrome. *Clinical Hand Therapy*, 5(2), 118–125.

BÖLÜM 65

Tele-Ebelik Ve Hibrit Sağlık Modelleri: Ebeliğin Dijital Çağda Dönüşümü

**Sebahat Hüseyinoğlu¹ & Kübra Nur Kılıç²
& Begüm Can³**

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, 0000-0003-0146-5152

² Arş. Gör., Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, 0000-0003-4261-808X

³ Arş. Gör., Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, 0009-0005-6962-5011

1. Giriş

Sağlık hizmetlerinde dijitalleşme, özellikle COVID-19 pandemisiyle birlikte ivme kazanmış ve tele-sağlık uygulamaları yaygınlaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020-2025 Dijital Sağlık Küresel Strateji raporunda, dijital sağlığın; nitelikli sağlık hizmetlerine evrensel ve eşit erişimi desteklemesi, sunulan bakımın verimliliğini ve sürdürülebilirliğini artırması ve hasta odaklı hizmetleri güçlendirmesi açısından stratejik bir değer taşıdığı vurgulanmaktadır (WHO 2021). Pandemiyle birlikte bu alandaki dijital dönüşüm hız kazanmış; e-sağlık, tele-sağlık, yapay zekâ, bulut bilişim ve giyilebilir sağlık teknolojileri modern sağlık hizmetinin temel bileşenleri hâline gelmiştir (Abdulai 2025; WHO 2021).

Ebeler için bu süreç, bakım modellerinin yeniden tasarlanmasını ve hibrit yaklaşımların ortaya çıkmasını beraberinde getirmiştir. Uzaktan iletişim teknolojileri kullanılarak ebelik hizmetlerinin sunulması olarak tanımlanan tele-ebelik, birçok kadının pandeminin getirdiği kısıtlamalara rağmen bakım almaya devam etmesini sağlamıştır. Yüz yüze görüşmeleri tele-sağlık hizmetleriyle birleştiren hibrit modeller, bu zorlu zamanlarda klinik sonuçları korumayı ve hasta memnuniyetini artırmayı amaçlayan yenilikçi bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır (Potenza vd. 2021; Thomas vd. 2022).

Tele-ebeliğin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendiren araştırmalar, tele-ebeliğin klinik açıdan etkili ve yararlı olabileceğini göstermektedir. Çalışmalar, tele-sağlığa geçişin fetal büyüme veya anne sağlığı göstergeleri gibi temel sonuçları olumsuz etkilemediğini göstermektedir (Potenza vd. 2021). Bu bulgular, tele-sağlığın kısıtlı erişim dönemlerinde bile klinik bakımı yeterli şekilde destekleyebileceğini göstermektedir. Ancak, hasta memnuniyeti konusunda bazı endişeler mevcuttur. Özellikle savunmasız ve ötekileştirilmiş gruplar için internet erişimi ve dijital kaynaklardaki farklılıklardan kaynaklanan erişim eşitsizlikleri büyük bir zorluk oluşturabilmektedir (Smith vd. 2024).

Tele-ebelik ve hibrit modellerin kabulü, hem sağlık hizmeti sağlayıcılarının hem de hastaların pandemi sırasında deneyim kazanmasıyla birlikte artmıştır. Ebeler, seyahat süresinin kısalması, kaynak verimliliği ve artan esneklik gibi faydaları vurgulamıştır (Thomas vd. 2022). Aynı zamanda, sanal bir ortamda iletişim ve güven oluşturma ile ilgili zorluklar sıklıkla dile getirilmiştir. Etkili tele-sağlık hizmeti, ebelerin özellikle iletişim ve ilişki kurma konusunda uzaktan bakım için özel beceriler geliştirmesini gerektirir (Henry vd. 2018). Önceki eğitim ve dijital araçlara aşinalık bu hizmetlerin kabulünü oldukça etkilemektedir. Bu durum sürekli mesleki gelişimin önemini ortaya koymaktadır (Golden vd. 2024).

Tele-sağlığın sağlık hizmetlerine entegrasyonu ebelerin rol ve sorumluluklarını yeniden şekillendirmektedir. Bu teknolojiler verimliliği artırıp erişimi genişletebilirken, mesleki özerklik ve ebelik uygulamasının doğası üzerindeki etkileri konusunda endişe oluşturabilmektedir (Sonmezer 2021).

Özellikle ebelik hizmetlerine erişimin her zaman daha sınırlı olduğu kırsal ve yetersiz hizmet alan bölgelerde önemlidir (Walker vd. 2022). Ebeler, iş tatmini ve devamlılık için önemli olan bu değişikliklere etkili bir şekilde uyum sağlamak için yapılandırılmış eğitim ve destek sistemlerine ihtiyaç duymaktadır (Bloxsome vd. 2019).

Sonuç olarak, pandemi tele-ebelik ve hibrit modellerin benimsenmesini hızlandırmış ve doğum bakımında erişimi ve verimliliği artırma potansiyellerini ortaya koymuştur. Aynı zamanda, hasta memnuniyetini sağlama, eşitsizlikleri giderme ve ebelerin yeni teknolojilere uyum sağlamalarını destekleme gibi zorluklara öncelik verilmelidir. Bu ihtiyaçların karşılanması, dijital sağlık yeniliklerinin tüm kadınlar için eşit ve kaliteli ebelik bakımına katkıda bulunmasını sağlamanın anahtarı olacaktır.

2. Kavramsal Çerçeve

Sağlık hizmetlerinde dijital dönüşüm, ebeler için bakım modellerinin yeniden tasarlanmasını gerekli kılarken, yüz yüze ve çevrim içi hizmetleri birleştiren hibrit yaklaşımların gelişmesini teşvik etmiştir. Bu yaklaşımlardan biri olan tele-ebelik, antenatal eğitim, doğum öncesi danışmanlık, postpartum takip gibi süreçlerde uzaktan sağlık hizmetlerinin uygulanmasıdır. Hibrit modeller ise, yüz yüze bakım ile tele-sağlık uygulamaların birlikte kullanıldığı bir bakım modelidir. Risk temelli bir yaklaşımda düşük riskli gebelerde tele-izlemin artırılması, yüksek riskli gebelerde ise yüz yüze ziyaretlerin yoğunlaştırılmasıyla tanımlanmaktadır. Bu değişim, kişiselleştirilmiş bakım anlayışıyla da örtüşmektedir (Potenza vd. 2021; Thomas vd. 2022). Geleneksel standart modelin ötesine geçen bu yaklaşım, kadınların sağlık gereksinimlerini, sosyal koşullarını ve bireysel tercihlerini dikkate alarak daha bütüncül bir hizmet sunmayı hedeflemektedir. Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji'nin (ACOG) "Hamile Kadınlar İçin Kişiyi Özel Doğum Öncesi Bakım Hizmetleri" klinik uzlaşısı raporunda vurgulandığı üzere, bu model üç temel boyutta dönüşüm önermektedir: sosyal belirleyicilerin dikkate alınması, ziyaret sıklığı ve yöntemlerinin kişiye özgü planlanması, ayrıca tele-sağlık gibi yenilikçi bakım yöntemlerinin entegrasyonu. Böylece dijitalleşme ile kişiselleştirilmiş bakım yaklaşımı birbirini tamamlayarak, doğum öncesi hizmetlerin hem kalite hem de erişilebilirlik açısından güçlenmesine katkı sağlamaktadır. Uluslararası kılavuzlar, dijital müdahalelerin ve hibrit bakımın anne-bebek sağlığını korurken sağlık sistemlerinin yükünü azalttığını vurgulamaktadır. Bu bağlamda obstetrik ve jinekolojik bakımın kalitesini iyileştirmek için dijital müdahalelerin kullanımını desteklemektedir (ACOG 2025; WHO 2019).

Geleneksel bakım ile tele-sağlık uygulamalarının entegrasyonu, cinsel sağlık, üreme sağlığı, yenidoğan sağlığı ve birinci basamak sağlık hizmetlerinin sunumunda etkili ve uygulanabilir bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (ACNM 2022). Tele-sağlık, gebelik sürecinin tüm evrelerinde hem kadınlar hem

de sağlık profesyonelleri için erişimi kolaylaştırarak prenatal, intrapartum ve postpartum dönemlerde sanal izlem ve danışmanlık hizmetlerinin yürütülmesine olanak sağlamaktadır (Brown ve DeNicola 2020). Gebelik sürecinde tele-sağlık uygulamaları, anne ve fetüsün sağlık durumunun değerlendirilmesi, olası gebelik komplikasyonlarının erken fark edilmesi, sağlıklı yaşam davranışlarının desteklenmesi, doğuma hazırlık eğitimlerinin verilmesi ve danışmanlık hizmetlerinin sunulması amacıyla kullanılmakta; bu süreçlerin tamamı sağlık kuruluşuna gitmeye gerek kalmadan gerçekleştirilebilmektedir (DeNicola vd. 2020; Xie vd. 2020). Doğum ncesi verilen tele sağlık hizmetlerinin etkisini inceleyen bir sistematik derleme ve meta analizde, tele-sağlık yoluyla yapılan doğum öncesi izlemlerin, yüz yüze gerçekleştirilen takipler kadar etkili olduğu sonucu ortaya konmuştur. Ayrıca, aynı çalışmada fiziksel temas gerektirmemesi, erişim kolaylığı sağlaması, ekonomik yükü azaltması ve zaman ile emek tasarrufu sağlaması açısından bu modelin önemli avantajlar sağladığı bildirilmektedir. Özellikle COVID-19 pandemisi döneminde, tele-sağlık temelli bakım modellerinin yüz yüze etkileşimleri azaltarak bulaş riskini düşürdüğü ve doğum öncesi bakımın sürekliliğini sağladığı vurgulanmıştır. Dolayısıyla, tele-sağlık uygulamaları anne ve yenidoğan sağlığını korumayı ve iyileştirmeyi hedefleyen doğum öncesi bakım hizmetlerinde güvenli, sürdürülebilir ve etkili bir alternatif olarak öne çıkmaktadır (Kurnaz, şenoğlu, ve Karaçam 2024).

Tele-ebelik hizmetleri doğum öncesi ve doğum sonrası bakım ve danışmanlık süreçlerinde etkin bir şekilde uygulanmakta olup, normal gebeliklerin izlenmesinden yüksek riskli gebeliklerin yönetim deşteğine kadar geniş bir yelpazede uygulanabilmektedir (Moulaei vd. 2025). Doğum ncesi dönemde tele-sağlık, uzaktan hasta takibi, tarama, uzman konsültasyonları, genetik danışmanlık ve ultrason değerlendirmesi gibi rutin bakım hizmetlerinin sunulmasını mümkün kılarken; doğum sonrası dönemde ise sanal takip ziyaretleri, emzirme deşteği ve aile planlaması danışmanlığı gibi uygulamalarla bakımın sürekliliği desteklenebilmektedir. Ayrıca, perinatal dönemin tamamında ruhsal sağlık sorunlarının taranması ve tedavisi ile diyabet ve hipertansiyon takibi gibi hizmetler de tele-sağlık yoluyla sağlanabilmektedir (Hawkins 2023). Doğum sonrası dönemde kadınlar, fiziksel iyileşme, hormonal değeriklikler, uyku sorunları, bebek bakımı ve aile içi ilişkilerdeki dönüşümler gibi çok boyutlu zorluklarla karşı karşıya kalmaktadır; bu durum bakımın sürekliliğini ve psikososyal deşteğin önemini artırmaktadır (Tully, Stuebe, ve Verbiest 2017). Bu bağlamda tele-sağlık ve hibrit bakım modelleri, doğum sonrası kadınlara daha esnek, erişilebilir ve kişiselleştirilmiş bir bakım sunarak hem hizmet sürekliliğini hem de hasta memnuniyetini artırmaktadır. Hibrit model, uzaktan izlem ve danışmanlığı yüz yüze değerlendirmelerle bütünleştirerek dijital erişim avantajlarını korurken aynı zamanda fiziksel muayene gereksinimlerini de karşılamakta ve böylece anne sağlığının bütüncül ve sürdürülebilir biçimde desteklenmesini sağlamaktadır (Moosa vd. 2024). Son yıllarda bu yöntemler,

güvenli doğum uygulamalarının kapsamını genişletmek, gebelik sonuçlarını iyileştirmek ve sağlık sistemindeki maliyetleri azaltmak amacıyla giderek yaygınlaşmaktadır (Işık vd. 2020).

3. Klinik Sonuçlar

Gebelik ve doğum sonu sürecin tüm evrelerinde kadın sağlığını destekleyen tele-ebelik ve hibrit uygulamalar, yenilikçi bakım modelleri olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Sistematik derlemeler, tele-ebelik modellerinin yüz yüze bakım kadar güvenli ve etkili olduğunu, bakımın zamanında sunulmasını kolaylaştırdığını ve hasta memnuniyetini artırdığını ortaya koymuştur (Hawkins 2023; Kurnaz vd. 2024).

Tele-ebelik hizmetlerinin, antenatal dönemde gebelik komplikasyonlarının öngörülmesi, doğum öncesi eğitimlerin yürütülmesi ve riskli durumların erken tanılanması gibi alanlarda etkili olduğu, özellikle gebelikte sürekli takip gerektiren durumlarda hem tele-sağlık hem de yüz yüze görüşmeleri içeren uygulamaların etkili olduğu bilinmektedir (ACOG 2025). Tele-sağlık hizmetlerinin etkinliği, farklı klinik alanlarda yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir (Asklund vd. 2017; Castaño vd. 2012). Kadın sağlığı ve hastalıkları alanında yapılan çalışmalarda, tele-sağlık müdahalelerinin oral kontraseptif ve doğum kontrol yöntemlerinin kullanımında devam oranlarını artırdığı (Castaño vd. 2012), stres üriner inkontinansı olan hastalarda, pelvik taban egzersizleri ve hasta eğitimi yoluyla semptom kontrolünü iyileştirdiği bildirilmektedir (Asklund vd. 2017). Zairina vd. (2016) astım kontrolü için geliştirilen tele-sağlık programlarının gebelikte öz-yönetimi güçlendirdiğini belirtmiştir (Zairina vd. 2016). Aynı zamanda tele-sağlık hizmetlerinin gebelikte sigara bırakma desteği ve tıbbi kürtaj hizmetlerine erken erişim gibi alanlarda da olumlu etkileri vardır (DeNicola vd. 2020). Endler vd. (2019) tıbbi kürtaj hizmetlerinin tele-sağlık aracılığıyla güvenli bir biçimde yürütülebileceğini, bunun da özellikle erişimi kısıtlı bölgelerdeki kadınlar için önemli bir fırsat sunduğunu vurgulamıştır (Endler vd. 2019). Hipertansiyon ve gestasyonel diyabetin uzaktan izlenmesiyle gestasyonel diyabetli kadınlarda glisemik kontrolün iyileştiği, maternal-fetal komplikasyon risklerinin düştüğü, preeklampsi riskinin, prenatal ziyaretlerin, hastane yatışlarının ve sezaryen oranlarının azaldığı belirtilmiştir (Kumar, Hirshberg ve Srinivas 2022; Xie vd. 2020). Lekshmi vd. (2025), tele-ebelik hizmetlerinden yararlanan kadınlarda sezaryen oranlarının daha düşük, hastanede kalış sürelerinin ise daha kısa olduğunu bildirmiştir. Özellikle telekonsültasyon desteği ve hibrit bakım sistemlerinin yüksek riskli gebeliklerde doğum sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu vurgulamıştır. Bu modeller, yalnızca hasta memnuniyetini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırarak bakımın sürekliliğine katkı sağlamaktadır. Ayrıca, düşük kaynaklı sağlık ortamlarında uygulanan hibrit sistemlerin, obstetrik bakımın kalitesini

yükselttiği ve perinatal sonuçlarda iyileşme sağladığı ortaya konmuştur (Lekshmi vd. 2025). Öztürk ve arkadaşlarının sistematik derlemesi de tele-sağlığın yüksek riskli gebeliklerin yönetiminde güvenli, etkili ve maliyet açısından avantajlı bir alternatif sunduğunu desteklemektedir (Güneş Öztürk, Akyıldız, ve Karaçam 2024).

Doğum sonu dönemde ise tele-sağlık uygulamaları, yalnızca fiziksel iyileşmeyi değil, psikososyal refahı da desteklemektedir. Hanach vd. (2021), tele-sağlık müdahalelerinin postpartum depresyon semptomlarını azalttığını ve emzirme desteğini güçlendirdiğini ortaya koymuştur (Hanach vd. 2021). Dos Santos vd. (2020), sistematik incelemesinde ise tele-sağlık temelli danışmanlık hizmetlerinin annelerin emzirme başarısını, emzirme sürekliliğini, bilgiye erişimini ve öz güvenini artırdığını belirtmiştir (Dos Santos, Borges, ve Azambuja 2020). Özellikle, hibrit modellerin depresyon skorlarını düşürdüğü ve psikolojik sağlık göstergelerinde anlamlı iyileşmeler sağladığı da kanıtlanmıştır. Hibrit bakım modellerinin, emzirme başarısını artırma ve annelik öz-yeterliliğini destekleme konusunda önemli katkılar sunduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, dijital sağlık teknolojilerinin anne-bebek sağlığını desteklemede etkili ve sürdürülebilir bir araç olduğunu göstermektedir (Buultjens vd. 2023).

Genel olarak, tele-sağlık ve tele-ebelik uygulamaları perinatal dönemde bakımın erişilebilirliğini, sürekliliğini ve memnuniyet düzeyini artırmaktadır. Bu durum, tele-ebeliğin yalnızca sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırmakla kalmayıp, bakımın kalitesini ve sürdürülebilirliğini de güçlendirdiğini göstermektedir (Hawkins 2023). Ayrıca, tele-sağlık temelli hizmetler, yüz yüze görüşmelere kıyasla hastalar için zamandan tasarruf sağlamış, ulaşım engellerini azaltmış ve aile katılımını teşvik etmiştir (Almuslim ve AlDossary 2022). Bu bağlamda mevcut kanıtlar tele-ebeliğin yalnızca pandemi koşullarında bir geçici çözüm olmadığını, uzun vadede perinatal bakımın ayrılmaz bir bileşeni haline gelebileceğini göstermektedir. Tele-sağlık temelli ebelik modelleri, anne ve bebek sağlığını koruma, sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırma ve hasta memnuniyetini artırma açısından önemli bir potansiyele sahiptir.

4. Eşitlik ve Erişim

Tele-ebelik, tele-sağlık ve hibrit yöntem uygulamaları; gebelik, doğuma hazırlık, emzirme ve yenidoğan bakımı gibi alanlarda etkin bir şekilde kullanılabilmekte ve sağlık hizmetlerinin erişilebilirliğini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu sistemler, sağlık profesyonelleri açısından fiziksel temas gerektirmeden bireylere ulaşmayı kolaylaştırmakta ve aynı anda birden fazla hastayı izleme olanağı sağlamaktadır. Kadınlar açısından ise tele-sağlık, sağlık kurumuna gitme zorunluluğunu ortadan kaldırarak ekonomik tasarruf, zaman kazancı ve bakım hizmetlerine kolay erişim avantajı sunmaktadır (Hung vd. 2024; Kızılkaya, Aytaç, ve Yazıcı 2020). Öte yandan, tele-sağlık uygulamaları bazı sınırlılıkları da beraberinde getirmektedir; sağlık çalışanları için gerekli

teknolojik donanıma erişememe, yoğun iş yükü ve veri gizliliği ile ilgili endişeler önemli sorunlar olarak öne çıkarken, kadınlar açısından internet ve dijital araçlara sınırlı erişim, teknolojiyi kullanmada yetersizlik ve yüz yüze iletişimdeki samimiyetin azalması gibi faktörler uygulamanın etkinliğini sınırlayabilmektedir (Kızılkaya vd. 2020; Spiby vd. 2019).

Tele-ebelik uygulamaları, özellikle kırsal alanlarda ve sağlık hizmetlerine erişimde güçlük yaşayan dezavantajlı gruplar için önemli fırsatlar sunmaktadır. Yüksek ve düşük riskli gebeliklerde tele-sağlık ziyaretleri farklı amaçlarla kullanılmakta, yüksek riskli gebeler büyük tıp merkezlerindeki uzmanların uzaktan takibinden faydalanırken, düşük riskli gebeler beslenme ve danışmanlık hizmetlerini tele-sağlık aracılığıyla alabilmektedir; bu durum, çalışan kişiler, ebeveynler ve ulaşım zorlukları yaşayanlar için önemli avantajlar sağlamaktadır (Eswaran ve Magann 2021). Sağlık sisteminde maternal-fetal sağlığının dijital programla incelenmesi sonucunda anne-bebek sağlığı açısından yüz yüze izlenenlerle benzer klinik sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca her bir görüşmeden tasarruf sağlanmış ve hastaların büyük çoğunluğunun hizmetten memnun kaldığını bildirilmiştir. Bu kapsamda özellikle uzak bölgelerde yaşayan veya erişim zorluğu olan gebeler için tele-sağlık stratejilerinin hem maliyet açısından avantajlı hem de bakım kalitesini koruyacak şekilde uygulanabileceği gösterilmiştir (Leighton vd. 2019). Bununla birlikte COVID-19 pandemisi, tele-sağlığın avantajlarını gözler önüne sererken, aynı zamanda dijital uçurumun sağlık eşitsizliği açısından yaratabileceği riskleri de ortaya koymuştur (ACNM, 2022). COVID-19 döneminde hibrit doğum öncesi bakım modelinin önemli ölçüde benimsendiği ancak kırsal bölgelerde yaşayan gebeler hibrit bakımdan daha az faydalandığı ortaya konulmuştur (Hung vd. 2024). Tele-sağlık uygulamalarının kullanımı ırk, sosyoekonomik durum, coğrafi konum ve yaş gibi faktörlere göre farklılık göstermektedir. Özellikle azınlık gruplar ve düşük gelirli bireyler, genellikle daha az gelişmiş altyapıya, sınırlı teknik donanıma ve düşük dijital okuryazarlığa sahip oldukları için tele-sağlıktan tam olarak yararlanamamaktadır (ACNM 2022; Ukoha vd. 2021).

Tele- ebeliğin, teknolojiye erişim, hızlı internet bağlantısı, uygun donanım ve dijital okuryazarlık düzeyi gibi faktörlerle yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir. Teknolojik ve altyapısal eksiklikler, hizmet sağlayıcıların yeterliliği ve düzenleyici politikalar gibi engeller, tele-ebeliğin entegrasyonunu ve kullanımını sınırlayabilmektedir (Almuslim ve AlDossary 2022; Moulaei vd. 2025). Teknoloji okuryazarlığının eksikliği, hastaların güvensizliği, finansal ve dil engelleri, sözel olmayan geri bildirim ve bağ kurma eksikliği gibi tele- sağlık uygulamasından kaynaklanan nedenlerin, sağlık hizmetlerine erişimde zaten var olan eşitsizlikleri artırma riski taşımaktadır (Galle vd. 2021). Bu bağlamda, tele-sağlık ve hibrit bakım modellerinin adil ve kapsayıcı bir şekilde uygulanması, sağlık eşitsizliği riskini azaltarak perinatal bakımda eşitsizliklerin giderilmesine katkı sağlayabilmektedir (ACNM 2022; Ukoha vd. 2021).

5. Kabul ve Mesleki Perspektif

Tele-sağlık ve özellikle tele-ebelik uygulamaları, kadın sağlığı hizmetlerinin erişilebilirliğini artıran, bakımın sürekliliğini destekleyen ve sağlık profesyonellerine esnek çalışma olanağı sunan bir model olarak öne çıkmaktadır. Ebeler, bu sistemin hem kendileri hem de kadınlar için sağladığı esneklik ve erişim kolaylığını önemli bir avantaj olarak değerlendirmektedir (Golden vd. 2024). Tele-sağlık uygulamaları, özellikle pandemi döneminde doğum öncesi ve sonrası bakımda yüz yüze hizmetlere alternatif veya tamamlayıcı bir model olarak yaygın biçimde benimsenmiştir. Pandemi sürecinde sağlık merkezlerine erişimde yaşanan kısıtlılıklar, ebelerin çevrimiçi iletişim araçları aracılığıyla danışmanlık ve takip hizmeti sunmasını kolaylaştırmıştır. Bu dönemde tele-sağlık, hem bulaş riskini azaltmış hem de maliyet etkin bir hizmet modeli olarak öne çıkmıştır (Webster 2020). Tele-sağlık entegrasyonu hastaların erişimini artıran, tedaviye uyumu ve bakım sürekliliğini destekleyen; sağlık çalışanları ve hastalar arasında genel olarak kabul gören bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Tele- sağlık ve hibrit yöntemlerin kombinasyonu, hizmet sunumunda esneklik ve verimlilik sağlayabilir (Tormen vd. 2024).

Ebelerin tele-sağlık hizmetlerine ilişkin algıları yaş, deneyim ve çalışma koşulları gibi değişkenlere göre farklılık göstermektedir. Erişimin kolaylaşması, zamandan tasarruf sağlanması ve hastalarla daha sık etkileşim kurulabilmesi en çok vurgulanan avantajlar arasında yer almaktadır (Gemperle vd. 2022). Ebeler, tele-sağlık uygulamalarını genel olarak olumlu değerlendirmekte ve özellikle video görüşmelerin telefonla yapılan görüşmelere kıyasla daha etkili olduğunu düşünmektedir. Görsel ipuçlarının (kadının yüz ifadesi, vücut dili, hareketleri vb.) değerlendirilmesi, klinik karar süreçlerini desteklemekte ve ebe-kadın arasındaki güven ilişkisini güçlendirmektedir (Spiby vd. 2019). Bununla birlikte, tele-sağlık uygulamalarının bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Ebeler, bu sistemlerin ek idari iş yükü, veri güvenliği kaygıları, teknolojik altyapı eksiklikleri ve uygulama sürecindeki belirsizlikler nedeniyle bazı zorluklar yarattığını belirtmektedirler (Golden vd. 2024; Taskou 2023).

Tele-sağlığın ebelik pratiğine entegrasyonunda en önemli engellerden biri, ebelerin dijital yeterlilik düzeylerindeki farklılıklardır. Bu nedenle, tele-sağlık teknolojilerinin etkin kullanılabilmesi için ebelerin dijital becerilerinin güçlendirilmesi, gerekli eğitimlerin sağlanması ve teknolojik altyapının iyileştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Rousseau vd. 2022). Avustralya’da yapılan bir araştırma, tele-sağlığın pandemi sonrası dönemde de doğum bakımında kalıcı bir rol üstlendiğini; ancak bunun yüksek riskli gebelikler için uygun olmadığı ve düşük riskli gebeliklerle sınırlandırılması gerektiğine dair bir görüş birliği ortaya koymuştur (Henry vd. 2022). Bununla birlikte, teknolojik altyapı eksiklikleri ve dijital yeterlilik düzeylerinin yetersizliği, uygulamanın sürdürülebilirliği açısından sınırlayıcı faktörlerdir. Bu noktada, hibrit (yüz yüze

ve sanal hizmetlerin kombinasyonu) bakım modelleri esneklik ve güvenliği bir arada sunarak daha dengeli bir yaklaşım sağlamaktadır. Araştırmalar, hem sağlık profesyonellerinin hem de kadınların hibrit modeli benimsediğini ve bu yaklaşımın gelecekte ebelik bakımının önemli bir bileşeni olabileceğini göstermektedir (Hawkins 2023; Moosa vd. 2024; Wu, Lopez, ve Nichols 2022). Bu bağlamda tele- sağlık yöntemlerinin etkili biçimde uygulanabilmesi için teknolojik altyapının güçlendirilmesi, ebelerin dijital okuryazarlığının geliştirilmesi ve veri güvenliğine yönelik yasal düzenlemelerin netleştirilmesi gerekmektedir. Ebelerin bu süreçte desteklenmesi, tele-sağlığın profesyonel ebelik pratiğiyle uyumlu biçimde yürütülmesini sağlayacak; böylece hem kadın sağlığı hizmetlerinde kalite artışı sağlanacak hem de ebelik mesleğinin dijital dönüşüm sürecine katkı sunulacaktır. Hibrit bakım modellerinin yaygınlaştırılması ve tele-ebelik uygulamalarının etik, güvenli ve sürdürülebilir temeller üzerinde geliştirilmesi, gelecekte ebelik hizmetlerinin dijital çağda güçlenerek varlığını sürdürmesi açısından kritik önem taşımaktadır (Hawkins 2023; Rousseau vd. 2022; Taskou 2023).

6. Etik ve Mahremiyet

Tele-sağlık, tele-ebelik ve hibrit uygulamaların yaygınlaşması, sağlık hizmetlerinde erişilebilirliği artıran önemli bir gelişme olmakla birlikte, mahremiyet ve etik sorumlulukların titizlikle ele alınmasını zorunlu kılmaktadır. Şeffaflık, bilgilendirilmiş onam, gizlilik ve mahremiyet ilkeleri, tele-sağlık hizmetlerinin güvenilir ve etik bir şekilde yürütülmesinde temel unsurlar arasında yer almaktadır. Tele-sağlık uygulamalarında bireylerin süreç hakkında tam olarak bilgilendirilmesi, hizmetin kapsamı, olası faydaları ve sınırlılıkları konusunda açık bir şekilde aydınlatılması gerekmektedir. Bu sayede, bireylerin bilinçli karar verebilmesi ve sürece aktif katılım gösterebilmesi mümkün olmaktadır. Amerikan Ebelik Koleji (ACNM), tele-sağlık hizmetlerinin etik temelde sürdürülebilmesi için bilgilendirilmiş onamın eksiksiz biçimde sağlanmasının önemini vurgulamaktadır. Tele-sağlık uygulamalarında mahremiyet, veri güvenliği ve aydınlatılmış onam süreçleri, yalnızca bireylerin kişisel haklarını korumak açısından değil, aynı zamanda dijital sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği ve güvenilirliği bakımından da temel bir öneme sahiptir. Bu nedenle, güvenli dijital platformların kullanımı, verilerin ulusal ve uluslararası gizlilik yasalarına uygun biçimde yönetilmesi ve etik standartların korunması, tele-ebelik uygulamalarının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (ACNM 2022).

Tele-ebelikte mahremiyet ve güvenlik konularının hassasiyeti, özellikle görsel iletişimin kullanıldığı bakım modellerinde daha da belirgin hale gelmektedir. Doğumun latent evresinde telefon yerine video aramalarıyla yapılan değerlendirmeleri inceleyen bir çalışmada, hem ebeler hem de kadınlar açısından mahremiyet kaygılarının ön planda olduğu görülmüştür. Katılımcılar, video görüşmeleri sırasında ortamın gizliliğinin sağlanması ve kişisel bilgilerin

korunması gerekliliğini vurgulamışlardır (Spiby vd. 2019). Yüz yüze iletişimin yerini dijital etkileşimlerin alması, bazı durumlarda hasta-sağlık profesyoneli ilişkisini zayıflatabilmektedir. Yüz yüze görüşmelerin tele-sağlık görüşmelerine kıyasla daha kişisel, güven temelli ve etkili bir iletişim sağladığı belirtilmiştir. Özellikle doğum öncesi genetik test gibi hassas bilgilerin paylaşımı söz konusu olduğunda, kadınlar gizlilik açısından yüz yüze görüşmeleri daha uygun bulmuştur. Bu bulgular, tele-sağlık uygulamalarının teknik güvenlik kadar psikososyal güveni de destekleyecek biçimde yapılandırılması gerektiğini ortaya koymaktadır (Craighead vd. 2022). Diğer yandan, tele-ebelik ve hibrit gibi sağlık teknolojileri ebelik pratiğinde önemli fırsatlar da sunmaktadır. Dijital sağlık teknolojileri, ebe-hasta iletişimini güçlendirerek takip, danışmanlık ve eğitim hizmetlerinin daha etkili bir şekilde yürütülmesine katkı sağlamaktadır. Ebelik pratiği, giderek daha fazla dijital araç ve platform kullanarak modernleşmekte; bu, bakım süreçlerinin standardizasyonu, veri yönetimi ve hasta takibinde kolaylık sağlamaktadır. Kısaca, tele-sağlık ve dijital sağlık, ebe-hasta etkileşimini güçlendiren, hizmet erişimini artıran ve ebelik pratiğinin modernleşmesini destekleyen kritik araçlar olarak öne çıkmaktadır (Astuti, Langputeh, ve Sulisworo 2023). Sonuç olarak, tele-ebelik uygulamaları ancak güven, etik ilke ve profesyonellik temelleri üzerine inşa edildiğinde, kadın sağlığında dijital dönüşümün güçlü ve güvenilir bir aracı olma potansiyelini tam anlamıyla gerçekleştirebilecektir.

7. Gelecek Yönelimleri

Tele-ebelik ve tele-sağlık uygulamaları, çağdaş ebelik pratiğinde dijital dönüşümün en önemli yansımalarından biridir. Teknolojik gelişmelerin hızla ilerlemesiyle birlikte, doğum öncesi, doğum sırası ve doğum sonrası bakım süreçlerinde tele-sağlık hizmetlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Ancak bu dijital dönüşümün etkili ve güvenli bir şekilde sürdürülebilmesi için güçlü teknik altyapı, gizlilik koruma mekanizmaları, kullanıcı eğitimi ve politika desteği gerekmektedir (Moulaei vd. 2025; Spiby vd. 2019). Tele-ebeliğin tam potansiyeline ulaşabilmesi, yalnızca teknolojik iyileştirmelere değil, aynı zamanda kullanıcı dostu sistemlerin geliştirilmesine ve etik standartların korunmasına da bağlıdır.

Geleceğe yönelik araştırmaların, hibrit bakım modellerinde sonuç ölçütlerinin standardizasyonuna, düşük kaynaklı bölgelerde uygulanabilirliğin test edilmesine ve yapay zekâ tabanlı karar destek sistemlerinin tele-ebelik hizmetlerine entegrasyonuna odaklanması önerilmektedir. Bununla birlikte, tele-ebelik uygulamalarının eğitim müfredatlarına dâhil edilmesi, ebelerin dijital yeterliliklerini geliştirme ve mesleki yetkinliklerini çağın gereksinimlerine uyarlaması açısından büyük önem taşımaktadır (Moulaei vd. 2025). Amerikan Ebeler Koleji (ACNM), tele-sağlık uygulamalarının kanıta dayalı doğum öncesi bakımın bir parçası olarak geliştirilmesi gerektiğini vurgulamakta; bu yaklaşımın

cinsel, üreme, perinatal ve birincil bakım sonuçları üzerinde olumlu etkiler yaratabileceğini belirtmektedir (ACNM 2022).

Tele-sağlık teknolojilerinin benimsenmesi, anne ve bebek sağlığı üzerinde olumsuz bir etki yaratmadan doğum öncesi bakım deneyimini iyileştirme ve sağlık harcamalarını azaltma potansiyeline sahiptir (Atkinson vd. 2023). Ancak, bu teknolojilerin etkinliğini destekleyecek nitelikli veriler henüz sınırlıdır ve özellikle nadir görülen olumsuz sonuçlar açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kapsamda, ebelerin tele-sağlık uygulamalarına yönelik deneyimlerinin, karşılaştıkları güçlüklerin ve geliştirdikleri stratejilerin araştırılması, gelecekteki klinik rehberler ve ebelik eğitim programlarının şekillendirilmesine katkı sağlayacaktır (Golden vd., 2024). Bu bağlamda, tele-sağlık ve tele-ebelik uygulamaları, ebelik pratiğini dönüştürme ve sağlık hizmetlerine erişimi artırma potansiyeli taşımaktadır. Ancak bu potansiyelin sürdürülebilir biçimde hayata geçirilebilmesi, dijital becerilerin güçlendirilmesi, sürekli geri bildirim mekanizmalarının oluşturulması ve mesleki deneyim farklılıklarına duyarlı bir destek sisteminin kurulmasıyla mümkün olacaktır (Golden vd. 2024). Bu doğrultuda, ebelik eğitiminde dijitalleşmenin benimsenmesi ve tele-sağlık odaklı politikaların geliştirilmesi, geleceğin sağlık sistemlerinde eşitlikçi, erişilebilir ve kaliteli bakımın sağlanması açısından kritik bir adım olarak görülmektedir.

8. Sonuç

Tele-ebelik ve hibrit bakım modelleri, kadın sağlığı hizmetlerinde erişilebilirliği artıran, bakımın sürekliliğini destekleyen ve ebelik pratiğine çağdaş bir boyut kazandıran önemli yeniliklerdir. Bu modellerin uygulanmasıyla, doğum öncesi ve sonrası süreçlerde anne, bebek ve toplum sağlığında önemli kazanımlar sağlanacaktır. Tele-ebelik ve hibrit modellerin yaygınlaştırılması, ebelik mesleğinin profesyonel ve dijital çağın gerekliliklerine uyumlu bir yapıya kavuşmasını da sağlayacaktır. Dolayısıyla, geleceğin sağlık sistemlerinde tele-ebelik, sürdürülebilir, kapsayıcı ve kadın odaklı bakımın temel bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmelidir.

9. Teşekkür

Bu kitap bölümünde yer alan içerik, “*Tele-Ebelik ve Hibrit Sağlık Modelleri: Ebelik Mesleğinin Dijital Çağda Dönüşümü*” başlığıyla, 4. Uluslararası Bilimsel Araştırmalar ve İnovasyon Kongresi (14–16 Aralık 2025, Bursa, Türkiye) kapsamında çevrim içi özet sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- Abdulai, Abdul-Malik. 2025. "Digital Transformation in Healthcare". içinde *Digital Transformation in the Customer Experience*, editör M. Majeed, A. Chaudhary, ve R. Chadha. Apple Academic Press.
- ACNM. 2022. "The Use of Telehealth in Midwifery (Position Statement)". <https://midwife.org/wp-content/uploads/2024/10/The-Use-of-Telehealth-in-Midwifery.pdf>.
- ACOG. 2025. "Cesarean Birth". <https://www.acog.org/womens-health/faqs/cesarean-birth>.
- Almuslim, Hameeda, ve Sharifah AlDossary. 2022. "Models of Incorporating Telehealth into Obstetric Care During the COVID-19 Pandemic, Its Benefits And Barriers: A Scoping Review". *Telemedicine Journal and E-Health: The Official Journal of the American Telemedicine Association* 28(1):24-38. doi:10.1089/tmj.2020.0553.
- Asklund, Ina, Emma Nyström, Malin Sjöström, Göran Umeåfjord, Hans Stenlund, ve Eva Samuelsson. 2017. "Mobile App for Treatment of Stress Urinary Incontinence: A Randomized Controlled Trial". *Neurourology and Urodynamics* 36(5):1369-76. doi:10.1002/nau.23116.
- Astuti, Dhesi Ari, Prapaporn Langputeh, ve Dwi Sulisworo. 2023. "Telemedicine and Digital Health in the Future of Midwifery Care". *Buletin Ilmu Kebidanan Dan Keperawatan* 2(03):141-53. doi:10.56741/bikk.v2i03.438.
- Atkinson, Jessica, Roxanne Hastie, Susan Walker, Anthea Lindquist, ve Stephen Tong. 2023. "Telehealth in Antenatal Care: Recent Insights and Advances". *BMC Medicine* 21(1):332. doi:10.1186/s12916-023-03042-y.
- Bloxsome, Dianne, Deborah Ireson, Gemma Doleman, ve Sara Bayes. 2019. "Factors Associated with Midwives' Job Satisfaction and Intention to Stay in the Profession: An Integrative Review". *Journal of Clinical Nursing* 28(3-4):386-99. doi:10.1111/jocn.14651.
- Brown, Haywood L., ve Nathaniel DeNicola. 2020. "Telehealth in Maternity Care". *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 47(3):497-502. doi:10.1016/j.ogc.2020.05.003.
- Buultjens, Melissa, Jessica Gill, Jennifer Fielding, Katrina A. Lambert, Kirsty Vondeling, Sally E. Mastwyk, Sarita Sloane, Wendy Fedeles, Leila Karimi, Jeannette Milgrom, Kathryn von Treuer, ve Bircan Erbas. 2023. "Maternity Care during a Pandemic: Can a Hybrid Telehealth Model Comprising Group Interdisciplinary Education Support Maternal Psychological Health?" *Women and Birth: Journal of the Australian College of Midwives* 36(3):305-13. doi:10.1016/j.wombi.2022.09.007.

- Castaño, Paula M., Jillian Y. Bynum, Raquel Andrés, Marcos Lara, ve Carolyn Westhoff. 2012. "Effect of Daily Text Messages on Oral Contraceptive Continuation: A Randomized Controlled Trial". *Obstetrics and Gynecology* 119(1):14-20. doi:10.1097/AOG.0b013e31823d4167.
- Craighead, Caitlin G., Christina Collart, Richard Frankel, Susannah Rose, Anita D. Misra-Hebert, Brownsyne Tucker Edmonds, Marsha Michie, Edward Chien, Marissa Coleridge, Oluwatosin Goje, Angela C. Ranzini, ve Ruth M. Farrell. 2022. "Impact of Telehealth on the Delivery of Prenatal Care During the COVID-19 Pandemic: Mixed Methods Study of the Barriers and Opportunities to Improve Health Care Communication in Discussions About Pregnancy and Prenatal Genetic Testing". *JMIR Formative Research* 6(12):e38821. doi:10.2196/38821.
- DeNicola, Nathaniel, Daniel Grossman, Kathryn Marko, Sarita Sonalkar, Yvonne S. Butler Tobah, Nihar Ganju, Catherine T. Witkop, Jillian T. Henderson, Jessica L. Butler, ve Curtis Lowery. 2020. "Telehealth Interventions to Improve Obstetric and Gynecologic Health Outcomes: A Systematic Review". *Obstetrics and Gynecology* 135(2):371-82. doi:10.1097/AOG.0000000000003646.
- Dos Santos, Laura Ferraz, Rosália Figueiró Borges, ve Denise Antunes de Azambuja. 2020. "Telehealth and Breastfeeding: An Integrative Review". *Telemedicine Journal and E-Health: The Official Journal of the American Telemedicine Association* 26(7):837-46. doi:10.1089/tmj.2019.0073.
- Endler, M., A. Lavelanet, A. Cleeve, B. Ganatra, R. Gomperts, ve K. Gemzell-Danielsson. 2019. "Telemedicine for Medical Abortion: A Systematic Review". *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 126(9):1094-1102. doi:10.1111/1471-0528.15684.
- Eswaran, Hari, ve Everett F. Magann. 2021. "Use of Telemedicine and Smart Technology in Obstetrics: Barriers and Privacy Issues". *Clinical Obstetrics and Gynecology* 64(2):392-97. doi:10.1097/GRF.0000000000000624.
- Galle, Anna, Aline Semaan, Elise Huysmans, Constance Audet, Anteneh Asefa, Therese Delvaux, Bosede Bukola Afolabi, Alison Marie El Ayadi, ve Lenka Benova. 2021. "A Double-Edged Sword-Telemedicine for Maternal Care during COVID-19: Findings from a Global Mixed-Methods Study of Healthcare Providers". *BMJ Global Health* 6(2):e004575. doi:10.1136/bmjgh-2020-004575.
- Gemperle, Michael, Susanne Grylka-Baeschlin, Verena Klamroth-Marganska, Thomas Ballmer, Brigitte E. Gantschnig, ve Jessica Pehlke-Milde. 2022. "Midwives' perception of advantages of health care at a distance during the COVID-19 pandemic in Switzerland". *Midwifery* 105:103201. doi:10.1016/j.midw.2021.103201.

- Golden, Bethany N., Shaimaa Elrefaay, Monica R. McLemore, Amy Alspaugh, Kimberly Baltzell, ve Linda S. Franck. 2024. "Midwives' Experience of Telehealth and Remote Care: A Systematic Mixed Methods Review". *BMJ Open* 14(3):e082060. doi:10.1136/bmjopen-2023-082060.
- Güneş Öztürk, Gizem, Deniz Akyıldız, ve Zekiye Karaçam. 2024. "The Impact of Telehealth Applications on Pregnancy Outcomes and Costs in High-Risk Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Journal of Telemedicine and Telecare* 30(4):607-30. doi:10.1177/1357633X221087867.
- Hanach, Nivine, Nanne de Vries, Hadia Radwan, ve Nour Bissani. 2021. "The Effectiveness of Telemedicine Interventions, Delivered Exclusively during the Postnatal Period, on Postpartum Depression in Mothers without History or Existing Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Midwifery* 94:102906. doi:10.1016/j.midw.2020.102906.
- Hawkins, Summer Sherburne. 2023. "Telehealth in the Prenatal and Postpartum Periods". *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing: JOGNN* 52(4):264-75. doi:10.1016/j.jogn.2023.05.113.
- Henry, Amanda, Jennifer Yang, Sarah Grattan, Lynne Roberts, Anne Lainchbury, Janani Shanthosh, Patricia Cullen, ve Louise Everitt. 2022. "Effects of the COVID-19 Pandemic and Telehealth on Antenatal Screening and Services, Including for Mental Health and Domestic Violence: An Australian Mixed-Methods Study". *Frontiers in Global Women's Health* 3:819953. doi:10.3389/fgwh.2022.819953.
- Henry, Beverly, Leah Ames, Derryl Block, ve John Vozenilek. 2018. "Experienced Practitioners' Views on Interpersonal Skills in Telehealth Delivery". *Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice* 16(2). doi:10.46743/1540-580X/2018.1745.
- Hung, Peiyin, Jiani Yu, Sayward E. Harrison, Jihong Liu, Adiba Promiti, Cassie Odahowski, Berry A. Campbell, Anirban Chatterjee, Nansi S. Boghoossian, Bo Cai, Chen Liang, Jixuan Li, Xiaoming Li, ve National COVID Cohort Collaborative Consortium. 2024. "Racial and Ethnic and Rural Variations in the Use of Hybrid Prenatal Care in the US". *JAMA Network Open* 7(12):e2449243. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.49243.
- Işık, Gülşen, İlknur Yeşilçınar, Seda Çetin Avcı, Ekin Topaloğlu, Simge Evrenol Öçal, ve Nuray Egelioglu Cetişli. 2020. "COVID-19 Enfeksiyonunun Antenatal, İntrapartum ve Postpartum Yönetimi". *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 5(2):93-98.
- Kızılkaya, Tuba, Selma Hancıoğlu Aytaç, ve Saadet Yazıcı. 2020. "COVID-19 Pandemisinde Gebelik Dönemi ve Tele-Sağlık". *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 36(3):189-98.

- Kumar, Natasha Raj, Adi Hirshberg, ve Sindhu K. Srinivas. 2022. "Best Practices for Managing Postpartum Hypertension". *Current Obstetrics and Gynecology Reports* 11(3):159-68. doi:10.1007/s13669-022-00343-6.
- Kurnaz, Döndü, Ayşe Şenoğlu, ve Zekiye Karaçam. 2024. "The Impact of Antenatal Telehealth Services on Maternal and Neonatal Outcomes, a Comparison of Results before and during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis (The Impact of Telehealth Services on Maternal and Neonatal Outcomes)". *Midwifery* 134:104017. doi:10.1016/j.midw.2024.104017.
- Leighton, Cassandra, Molly Conroy, Andrew Bilderback, Wendy Kalocay, James K. Henderson, ve Hyagriv N. Simhan. 2019. "Implementation and Impact of a Maternal-Fetal Medicine Telemedicine Program". *American Journal of Perinatology* 36(7):751-58. doi:10.1055/s-0038-1675158.
- Lekshmi, Devika, Sophie Nader, Jennifer Roberts-Barry, Laura E. Baecher Lind, Alysa St Charles, Erika F. Werner, ve Sebastian Z. Ramos. 2025. "Perinatal Outcomes Among Patients Using OB Teleflex, A Hybrid Prenatal Telemedicine Program". *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et Gynecologie Du Canada: JOGC* 47(6):102911. doi:10.1016/j.jogc.2025.102911.
- Moosa, Aminath Shiwaza, Zhimin Poon, Lindy Ai Keng Koh, Dhana Letchimy Kagradaimdo, Yaesol Park, Yuhan Yang, Sulih Bivi, Ding Xuan Ng, Eileen Koh Yi Ling, ve Ngiap Chuan Tan. 2024. "Mothers Prefer a Hybrid Model of Postpartum Care: A Pilot Mixed Method Study". *BMC Pregnancy and Childbirth* 24(1):757. doi:10.1186/s12884-024-06963-5.
- Moulaei, Khadijeh, Pershia Davoodi Karsalari, Atousa Moghadam Fard, Reihaneh Shahmoradi Pour, Reza Moulaei, Babak Sabet, ve Mohammad Reza Afrash. 2025. "Telemidwifery: A Scoping Review on Applications, Advantages and Obstacles". *Midwifery* 148:104477. doi:10.1016/j.midw.2025.104477.
- Potenza, Stephanie, Melvin Barrientos Marzan, Daniel Lorber Rolnik, Kirsten Palmer, Joanne Said, Clare Whitehead, Penelope Sheehan, Ben W. Mol, Susan Walker, ve Lisa Hui. 2021. "Business as Usual during the COVID-19 Pandemic? Reflections on State-Wide Trends in Maternity Telehealth Consultations during Lockdown in Victoria and New South Wales". *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 61(6):982-85. doi:10.1111/ajo.13438.
- Rousseau, Anne, Laurent Gaucher, Sylvain Gautier, Ines Mahrez, ve Sophie Baumann. 2022. "How Midwives Implemented Teleconsultations during the COVID-19 Health Crisis: A Mixed-Methods Study". *BMJ Open* 12(4):e057292. doi:10.1136/bmjopen-2021-057292.
- Smith, Denise C., E. Brie Thumm, Jessica Anderson, Katherine Kissler, Sean M. Reed, Sophia M. Centi, Alyse W. Staley, Teri L. Hernandez, ve Amy J.

- Barton. 2024. "Sudden Shift to Telehealth in COVID-19: A Retrospective Cohort Study of Disparities in Use of Telehealth for Prenatal Care in a Large Midwifery Service". *Journal of Midwifery & Women's Health* 69(4):522-30. doi:10.1111/jmwh.13601.
- Sonmezer, Ellie. 2021. "Professional autonomy for midwives in the contemporary UK maternity system: part 2". *British Journal of Midwifery* 29(1):19-25. doi:10.12968/bjom.2021.29.1.19.
- Spiby, Helen, Mary Ann Faucher, Gina Sands, Julie Roberts, ve Holly Powell Kennedy. 2019. "A Qualitative Study of Midwives' Perceptions on Using Video-Calling in Early Labor". *Birth (Berkeley, Calif.)* 46(1):105-12. doi:10.1111/birt.12364.
- Taskou, Chrysoula. 2023. "The perceptions of Midwives regarding the use of telehealth. A systematic review of qualitative research". *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences* 16:008-015. doi:10.30574/wjbphs.2023.16.1.0411.
- Thomas, Emma E., Helen M. Haydon, Ateev Mehrotra, Liam J. Caffery, Centaine L. Snoswell, Annie Banbury, ve Anthony C. Smith. 2022. "Building on the Momentum: Sustaining Telehealth beyond COVID-19". *Journal of Telemedicine and Telecare* 28(4):301-8. doi:10.1177/1357633X20960638.
- Tormen, Mara, Barbara Toniolo, Lucia Pecci, Giulia Soraci, Cristina Taliento, Pantaleo Greco, ve Stefano Salvioli. 2024. "Exploring the Impact of Integrating Telehealth in Obstetric Care: A Scoping Review". *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 302:242-48. doi:10.1016/j.ejogrb.2024.09.031.
- Tully, Kristin P., Alison M. Stuebe, ve Sarah B. Verbiest. 2017. "The Fourth Trimester: A Critical Transition Period with Unmet Maternal Health Needs". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 217(1):37-41. doi:10.1016/j.ajog.2017.03.032.
- Ukoha, Erinma P., Kelly Davis, Meredith Yinger, Blythe Butler, Tamia Ross, Joia Crear-Perry, Misa Perron-Burdick, ve Malini A. Nijagal. 2021. "Ensuring Equitable Implementation of Telemedicine in Perinatal Care". *Obstetrics and Gynecology* 137(3):487-92. doi:10.1097/AOG.0000000000004276.
- Walker, Clara, R. Forbes, D. Osborn, P. A. Lewis, N. Cottrell, S. Peek, ve G. Argus. 2022. "The transformation of a student-led health clinic in rural Australia from a face-to-face service to a telehealth model: Evaluation of student and client experiences during a covid-19 driven transition". *Focus on Health Professional Education: A Multi-Professional Journal* 23(2):79-92. doi:10.3316/informit.537406489465322.
- Webster, Paul. 2020. "Virtual Health Care in the Era of COVID-19". *Lancet (London, England)* 395(10231):1180-81. doi:10.1016/S0140-6736(20)30818-7.

- WHO. 2019. "WHO guideline: recommendations on digital interventions for health system strengthening". <https://iris.who.int/items/df396062-86b0-41c4-94c7-6e04e341bce2>.
- WHO. 2021. "Global Strategy on Digital Health 2020-2025". <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020924>.
- Wu, Katrina K., Cristina Lopez, ve Michelle Nichols. 2022. "Virtual Visits in Prenatal Care: An Integrative Review". *Journal of Midwifery & Women's Health* 67(1):39-52. doi:10.1111/jmwh.13284.
- Xie, Weihua, Pinyuan Dai, Yu Qin, Ming Wu, Bingquan Yang, ve Xiaojin Yu. 2020. "Effectiveness of Telemedicine for Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis of 32 Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis". *BMC Pregnancy and Childbirth* 20(1):198. doi:10.1186/s12884-020-02892-1.
- Zairina, Elida, Michael J. Abramson, Christine F. McDonald, Jonathan Li, Thanuja Dharmasiri, Kay Stewart, Susan P. Walker, Eldho Paul, ve Johnson George. 2016. "Telehealth to Improve Asthma Control in Pregnancy: A Randomized Controlled Trial". *Respirology (Carlton, Vic.)* 21(5):867-74. doi:10.1111/resp.12773.

BÖLÜM 66

Pediatric Travmada Ağrı Yönetimi

Gülsüm İn¹ & Ahmet Yunus Hatip²

¹ Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi , Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0009-0004-9377-6736

² Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi , Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-7595-2175

GİRİŞ

Pediyatrik travma, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı morbidite ve mortalitesinin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Çocukların günlük yaşamda oyun, spor, okul ve ev içi aktivitelerde daha aktif olması; gelişimsel olarak tehlikeyi öngörme ve riskten kaçınma becerilerinin henüz tam olgunlaşmamış olması, travmaya yatkınlığı artırmaktadır. Buna karşın travmanın önemli bir kısmı önlenabilir nitelikte olup, erken tanı ve uygun acil müdahale ile kısa ve uzun dönem sonuçlar belirgin ölçüde iyileştirilebilmektedir[1]. Bu nedenle pediyatrik travma, acil servise başvurular içinde geniş bir yer tutmakta ve acil servis çalışanlarının temel yetkinlik alanlarından birini oluşturmaktadır.

Pediyatrik popülasyonda travmanın prevalansı, ülkelerin demografik yapısı, sosyoekonomik düzeyi, şehirleşme oranı ve trafik güvenliği önlemleri gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Ancak hemen her seride, travma ilişkili başvuruların çocuk acil ve genel acil servis hasta yükü içinde kayda değer bir oran oluşturduğu bildirilmektedir. Özellikle okul çağı ve ergenlik döneminde, artan bağımsızlık ve dış ortamda geçirilen sürenin uzaması, travma riskini daha da yükseltmektedir. Travma, bu yaş grubunda yalnızca akut ölüm nedeni olmakla kalmayıp, kalıcı nörolojik defisitler, ortopedik sekeller ve psikososyal sorunlar gibi uzun vadeli sonuçlara da yol açabilmektedir[2]. Bu yönüyle pediyatrik travma, bireysel düzeyde olduğu kadar sağlık sistemi ve toplum açısından da önemli bir yük oluşturmaktadır.

Pediyatrik travmada en sık görülen yaralanma mekanizmaları, çocuğun yaşına ve içinde bulunduğu gelişim dönemine göre farklılık göstermektedir. Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde, ev içi düşük enerjili travmalar (yüksekten olmayan düşmeler, mobilyadan kayma, yataktan düşme vb.) ön planda iken; okul çağı çocuklarında oyun parkı kazaları, bisiklet ve scooter kazaları, spor travmaları sık görülmektedir. Ergenlik döneminde ise motorlu araç içi ve dışı trafik kazaları, yüksekten düşme, saldırı ve delinici-kesici alet yaralanmaları daha öne çıkmaktadır. Bunlara ek olarak, sıcak sıvı yanıkları, elektrik yaralanmaları, boğulma ve yabancı cisim aspirasyonu gibi özel travma tipleri de pediyatrik popülasyonda dikkate alınması gereken önemli tablolar arasındadır[3]. Travmanın çoğu, kaza sonucu meydana gelse de, özellikle küçük yaş grubunda istismar ve ihmal olasılığının akılda tutulması, klinisyenin temel sorumluluklarından biridir. Travmanın sınıflandırılması, klinik yaklaşımı standartlaştırmak ve prognozu öngörebilmek açısından önem taşır.

En genel düzeyde travma;

1-Mekanizmaya göre; künt ve penetran olarak ayrılabilir. Künt travmalar çocuklarda daha baskın olup, düşme ve trafik kazaları bu grubun tipik örnekleridir. Penetran travmalar ise daha nadir olmakla birlikte, damar, organ ve

büyük hava yolu yaralanmalarına yol açma potansiyeli nedeniyle hızlı değerlendirme ve cerrahi ekip ile yakın iş birliği gerektirir.

2-Etkilenen anatomik bölgeye göre; baş-boyun, toraks, abdomen, pelvis, ekstremiteler ve multisistem travma şeklinde bir sınıflama kullanılabilir. Özellikle çocuklarda nispeten daha büyük kafa hacmi, ince göğüs duvarı ve esnek kosta yapısı nedeniyle, erişkinlere kıyasla farklı yaralanma paternleri görülebilmektedir[4].

Travma şiddetinin sınıflandırılması için; basit/kompleks travma ayrımı, klinik karar kuralları ve gerektiğinde travma skorları (örneğin ISS, RTS gibi) kullanılmakta; bu sayede ileri tetkik ve tedavi gereksinimi, yoğun bakım ihtiyacı ve sevk kararı daha rasyonel biçimde planlanabilmektedir.

DEĞERLENDİRME

Pediyatrik travma hastasına acil serviste yaklaşım, temel olarak ileri travma yaşam desteği ilkelerine dayanmakla birlikte, çocuk fizyolojisinin kendine özgü özelliklerini dikkate alan bir bakış açısı gerektirir. Değerlendirme; her zaman ABCDE prensipleri çerçevesinde, yani hava yolu, solunum, dolaşım, nörolojik durum ve tam vücut değerlendirmesini içerecek şekilde yapılandırılmalıdır. Çocuklarda hava yolu anatomisinin erişkinden farklı olması, kompensatuvar mekanizmaların daha güçlü fakat dekompanseasyonun ani olması, yaşa özgü vital bulgular ve kilo temelli ilaç dozları, klinisyenin her basamakta göz önünde bulundurması gereken hususlardır. İlk stabilizasyonun ardından, ayrıntılı travma öyküsü, mekanizma analizi, sistematik fizik muayene ve yaşa uygun görüntüleme stratejileri ile yaralanmaların eksiksiz saptanması hedeflenmelidir[5].

Pediyatrik travma hastasına genel yaklaşım, yalnızca fizyolojik stabilizasyon ve yaralanmaların saptanmasını değil, aynı zamanda ağrı kontrolü, sedasyon gereksinimi, aile ile etkin iletişim, istismar şüphesinin değerlendirilmesi ve psikososyal desteğin planlanmasını da kapsamalıdır. Çocuğun yanında güvenilir bir erişkinin varlığının sağlanması, yaşına uygun iletişim tekniklerinin kullanılması ve mümkün olan her basamakta çocuğun katılımının teşvik edilmesi, hem tanısal süreçlerin sağlıklı yürütülmesine hem de uzun vadede travmatik stres yanıtının azaltılmasına katkı sunar. Bu çerçevede pediyatrik travma; multidisipliner ekip çalışmasını, protokole dayalı yönetimi ve çocuk dostu bir acil servis organizasyonunu gerektiren, karmaşık fakat doğru yaklaşımla büyük oranda düzeltilebilir bir klinik sorundur.

Pediyatrik Travma Hastasında Acil Servis Değerlendirme Algoritması

Geliştirilen algoritmaların amacı yaşamı tehdit eden yaralanmaları hızla tanımak ve stabilize etmek, sonrasında ikincil yaralanmayı önleyecek tanı ve tedavi basamaklarını planlı biçimde yürütmektir.

1. Ön değerlendirme ve triyaj

Travmalı çocuğun acil servise kabulü, **ön bilgi ve triyaj** ile başlar. Ambulans ekibinden alınan olay yeri bilgisi (travma mekanizması, yüksekten düşme mesafesi, araç içi/araç dışı trafik kazası, emniyet kemeri–çocuk oto koltuğu kullanımı, resüsitasyon gereksinimi, sahada yapılan müdahaleler) hekim için klinik kararın ilk basamağını oluşturur. Bu bilgi, ileri düzey travma ekibi aktivasyonuna, görüntüleme ihtiyacına ve yoğun bakım hazırlığına ilişkin öngörü sağlar.

Triyaj aşamasında; **hava yolu, solunum ve dolaşım parametrelerine** ek olarak, yaşa göre normal değerler dikkate alınarak kalp hızı, solunum sayısı, bilinç düzeyi, periferik perfüzyon ve belirgin kanama varlığı hızlıca değerlendirilir. Olay mekanizması ağır, vital bulguları bozulmuş veya çoklu travma şüphesi olan çocuklar, doğrudan resüsitasyon alanına yönlendirilmelidir.

2. Primer değerlendirme: ABCDE yaklaşımı

Pediyatrik travma algoritmasının temelini, **ABCDE** (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure) yaklaşımı oluşturur. Bu yaklaşım, sistematik ve tekrarlanabilir olması sayesinde farklı hekim ve ekipler arasında ortak bir dil sağlar.

- **A – Hava yolu ve servikal omurga korunması:** Öncelik, hava yolunun açıklığının hızla değerlendirilmesi ve gerektiğinde basit manevralar (çene itme, orofaringeal/nazofaringeal airway) ile açıklığın sağlanmasıdır. Travma hastasında servikal omurga yaralanma olasılığı yüksek olduğundan, hava yolu yönetimi ile eş zamanlı servikal immobilizasyon sağlanmalıdır. Çocuklarda daha dar ve anterior yerleşimli hava yolu, büyük dil ve esnek trakea gibi anatomik özellikler, hava yolu yönetimini erişkinden farklı kılar; bu nedenle uygun boyutta airway, maske ve entübasyon ekipmanı kullanılmalıdır.
- **B – Solunum ve ventilasyon:** Solunum çabası, göğüs duvarı hareketleri, yardımcı solunum kası kullanımı, oksijen satürasyonu ve solunum sesleri değerlendirilir. Çocuklarda ince göğüs duvarı ve esnek kostalar nedeniyle ciddi toraks yaralanmaları (pulmoner kontüzyon, hemotoraks, pnömotoraks) dışarıdan belirgin deformite olmaksızın bulunabilir. Bu nedenle solunum muayenesi dikkatle yapılmalı, klinik olarak şüphe uyandıran olgularda yatak başı ultrason ve akciğer grafisi ile değerlendirme desteklenmelidir.
- **C – Dolaşım ve hemorajik kontrol:** Pediyatrik hastalarda kompensatuvar mekanizmalar nedeniyle hipotansiyon geç bulgu olup, taşikardi, kapiller dolum süresinde uzama, cilt soğukluğu ve mental durum değişikliği erken şok göstergeleri olabilir. Etkin bir dolaşım değerlendirmesi yapılmalı, görünür dış kanamalar bası ve gerektiğinde turnike ile kontrol altına alınmalıdır. Damar yolu açılması (veya intraosseöz erişim), uygun kristalloid

replasmanı ve gerekliyse kan ürünleri ile resüsitasyon bu basamakta planlanır.

- **D – Nörolojik değerlendirme (Disability):** Yaşa uyulanmış Glasgow Koma Skalası veya çocuklara özgü nörolojik değerlendirme araçları kullanılarak bilinç düzeyi hızlıca belirlenir. Pupillerin boyut ve ışık refleksi, lateralizasyon bulguları ve nöbet öyküsü sorgulanır. Eş zamanlı hipoglisemi dışlanmalıdır. Çocuklarda kafa travmasının travmaya bağlı ölüm ve nörolojik sekel nedenleri arasındaki baskın rolü, bu basamağın önemini artırmaktadır.
- **E – Tüm vücudun açılarak değerlendirilmesi (Exposure):** Gizli yaralanmaları saptayabilmek için çocuğun giysileri kontrollü şekilde çıkarılarak baştan ayağa muayene yapılmalıdır. Bu sırada hipotermiden korunmak için ısıtıcı battaniyeler, ısıtılmış sıvılar ve uygun oda ısısı sağlanmalıdır; zira çocuklar erişkinlere göre daha hızlı ısı kaybeder. Hipotermi, koagülopati ve asidozla birlikte travma prognozunu olumsuz etkileyen ‘ölüm üçgeni’nin önemli bileşenlerindendir.

Primer değerlendirme tamamlandıktan sonra, her kritik müdahaleden sonra **yeniden ABCDE** gözden geçirilerek stabilizasyonun sürdürülmesi sağlanır.

3. Sekonder değerlendirme ve ayrıntılı muayene

Primer stabilizasyon sağlandıktan sonra, travma mekanizmasını da içeren ayrıntılı öykü (olay zamanı, yüksekten düşme mesafesi, araç içindeki konum, koruyucu ekipman kullanımı, kayıp bilinç süresi, eşlik eden hastalıklar, ilaçlar vb.) alınır. Bunu, baştan ayağa sistematik fizik muayene izler. Bu aşamada; baş-boyun, toraks, abdomen, pelvis, omurga ve ekstremiteler ayrı ayrı değerlendirilir; ciltte abrazyon, kontüzyon, deformite, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı not edilir. Sekonder değerlendirme sırasında, istismar açısından uyumsuz öykü, farklı iyileşme evrelerinde lezyonlar veya ihmal bulguları saptanması halinde, pediatrik istismar protokollerinin devreye sokulması önemlidir. Bu yaklaşım, pediatrik travma yönetimini sadece biyomedikal değil, aynı zamanda koruyucu ve sosyal boyuta taşıyan bir adım olarak kabul edilir.

4. Yardımcı tetkikler ve görüntüleme

Acil servis değerlendirme algoritmasında, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri **klinik önceliklere göre, seçici ve hedefli** şekilde kullanılmalıdır. Çocuklarda iyonizan radyasyona duyarlılığın yüksek olması nedeniyle, özellikle bilgisayarlı tomografi planlanırken klinik karar kuralları ve kılavuzlar dikkate alınmalıdır. Baş travması, servikal omurga yaralanması, torakoabdominal travma ve pelvik yaralanmalarda; klinik bulgular, vital parametreler ve travma mekanizması birlikte yorumlanarak görüntüleme stratejisi belirlenir. Yatak başı ultrason (FAST), hem dinamik hem de iyonizan radyasyon içermeyen bir yöntem

olarak, hemodinamik olarak instabil travma hastasında intraperitoneal serbest sıvı varlığına hızlı yanıt sağlayabilir. Laboratuvar değerlendirmesinde ise hemoglobin düzeyi, kan grubu, pıhtılaşma parametreleri, temel biyokimya ve gerektiğinde kan gazı analizi, resüsitasyon ve cerrahi planlamaya rehberlik eder [6].

5. Ağrı yönetimi, sedasyon ve destekleyici bakım

Travma algoritmasının her basamağında, **ağrı ve anksiyete yönetimi** göz ardı edilmemelidir. Yaşa uygun ağrı ölçekleri ile düzenli değerlendirme yapılarak, hafif–orta ağrı için non-opioid analjezikler, orta–şiddetli ağrı için ise uygun doz ve yol ile opioidler veya bölgesel analjezi yöntemleri planlanmalıdır. Gerekli girişimler için sedasyon düşünülüyor ise, sedasyonun düzeyi, seçilecek ajanlar, monitörizasyon ve hava yolu hazırlığı, uygun standartlar çerçevesinde yapılandırılmalıdır. Ayrıca sıvı-elektrolit dengesi, ısı kontrolü, hipoglisemiden korunma ve gerekirse tetanoz profilaksi gibi destekleyici yaklaşımlar, travmalı çocuğun bütüncül bakımının ayrılmaz parçalarıdır [7].

Pediyatrik Travmada Ağrı Yönetimi

Pediyatrik travma hastasında ağrı yönetimi, yalnızca çocuğun konforunu artıran destekleyici bir uygulama değil; fizyolojik stabilizasyon, tanısal süreçlerin sağlıklı yürütülmesi ve uzun dönem psikososyal sonuçlar açısından da temel bir bileşendir. Çocukluk çağında travmaya bağlı başvuruların önemli bir kısmında orta–şiddetli ağrı bulunmaktadır ve bu ağrı çoğu zaman ya geç fark edilmekte ya da beklenen düzeyde tedavi edilmemektedir. Özellikle küçük yaş grubunda sözel ifade kısıtlılığı, davranışsal bulguların yanlış yorumlanması oligoanaljeziye zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle pediyatrik travmada ağrı yönetimi, sistematik bir değerlendirme ve standartlaştırılmış protokollerle ele alınması gereken bir klinik alan olarak kabul edilmelidir[8].

1. Travma ve ağrı fizyolojisinin pediyatrik özellikleri

Travma, çocuk organizması için güçlü bir stresör olup; nosiseptif uyarının yanı sıra anksiyete, korku ve ayrılık stresini de tetikleyen çok boyutlu bir deneyimdir. Çocuklarda sinir sisteminin gelişimsel özellikleri, ağrı algısının erişkinden farklı olmasına yol açar. Yinelenen ağrılı deneyimlerin ilerleyen dönemlerde ağrı duyarlılığını artırabileceği ve sağlık kurumlarına yönelik kaçınma davranışlarına zemin hazırlayabileceği öne sürülmektedir[9].

Travmaya eşlik eden ağrı, sempatik aktiviteyi artırarak taşikardi, hipertansiyon, hiperventilasyon, artmış oksijen tüketimi, hiperglisemi ve katabolik yanıtı güçlendirebilir. Bu tablo; hipovolemi ve doku hipoksisi ile birlikte, özellikle ağır travmalı çocukta dolaşım ve solunum rezervlerini tüketen

olumsuz bir döngüye yol açabilir. Dolayısıyla ağrının hızlı ve etkin kontrolü, travmanın yalnızca subjektif boyutunu değil, objektif hemodinamik parametreleri de olumlu yönde etkileyen bir müdahale olarak değerlendirilmelidir.

2. Pediatrik travmada ağrı değerlendirmesi

Ağrı yönetiminin temelini, düzenli ve güvenilir ağrı değerlendirmesi oluşturur. Travmalı çocukta değerlendirme; ağrı var mı/yok mu sorusuyla sınırlı kalmamalı, **ağrı şiddeti, niteliği, lokalizasyonu ve zamanla değişimi** açısından yapılandırılmış bir biçimde yapılmalıdır.

Yaşa ve gelişim düzeyine göre uygun ölçek kullanımı bu süreçte kritik öneme sahiptir. Başlıca sık kullanılan ölçekler aşağıda listelenmiştir:

• NIPS (Neonatal Infant Pain Scale)

Yenidoğan ve küçük süt çocuklarında kullanılan, yüz ifadesi, ağlama, solunum paterni, kol-bacak hareketleri ve uyanıklık düzeyi gibi parametreleri 0–1 puanlayarak toplam bir skor oluşturan bir ölçektir. Özellikle kısa süreli prosedürel ağrının (topuktan kan alma, damar yolu açılması vb.) hızlı değerlendirilmesinde kullanılır.

• FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability)

Yüz, bacaklar, aktivite, ağlama ve teselli edilebilirlik başlıklarında her biri 0–2 olacak şekilde puanlanan ve toplamda 0–10 arasında skor veren bir davranışsal ağrı ölçeğidir. İlk olarak 2 ay–7 yaş arası çocuklarda postoperatif ağrı için geliştirilmiş, daha sonra travma ve acil servis hastalarında da yaygın biçimde kullanılmaya başlanmıştır.

• EVENDOL

0–7 yaş arası çocuklarda, özellikle acil servis ve hastane öncesi dönemde akut ağrının hızlı değerlendirilmesi için tasarlanmış gözlemsel bir ölçektir. Ağlama, yüz ifadesi, hareketlilik, temas/pozisyona yanıt ve davranışsal değişiklikler üzerinden puanlayarak analjezi ihtiyacını belirlemede klinisyene pratik bir rehber sunar.

• COMFORT / KONFOR ölçeği

Yoğun bakımda yatan, çoğu zaman sedasyon ve mekanik ventilasyon altında olan çocuklarda ağrı ve huzursuzluğu izlemek için kullanılır. Yüz ifadesi, kas tonusu, hareketlilik, uyanıklık, solunum paterni ve hemodinamik göstergeleri değerlendirilerek hem analjezi düzeyini hem de sedasyon derinliğini takip etmeye olanak verir.

• NFCS (Neonatal Facial Coding System)

Yenidoğanda ağrıya özgü yüz mimiklerini (alın kırışıklığı, göz sıkma, ağız hareketleri vb.) detaylı olarak kodlayan bir sistemdir. Daha çok araştırma ve özel

klirik ortamlarda kullanılsa da, yüz ifadesine odaklanan en ayrıntılı yenidoğan ağrı değeriendirme araçlarından biri kabul edilir.

- **CHEOPS (Children’s Hospital of Eastern Ontario Pain Scale, modifiye)**

Küçük çocuklarda özellikle prosedürel ve postoperatif ağrının davranışsal değeriendirilmesi için geliştirilmiş bir ölçektir. Yüz ifadesi, ağlama, sözel tepkiler, gövde ve ekstremitte hareketlerini puanlayarak ağrı şiddetini sınıflar; enjeksiyon, pansuman değışimi veya minör travma gibi durumlarda pratik bir araç olarak kullanılabilir[10].

Ağrı skoru, yalnızca ilk değeriendirme sırasında değil; analjezik tedavi öncesi ve sonrasında, ayrıca girişimsel işlemler öncesi ve sonrası düzenli aralıklarla kaydedilmelidir. Böylece uygulanan tedavinin etkinliğı nesnel olarak izlenebilir, ek doz veya tedavi değışikliğı gereksinimi kanıta dayalı biçimde ortaya konabilir. Ağrı değeriendirmesinin vital bulgularla birlikte ‘beşinci vital bulgu’ şeklinde rutinleşmesi, klinik uygulamayı standardize eden önemli bir adımdır.

3. Farmakolojik olmayan yaklaşımlar

Pediyatrik travmada ağrı yönetimi yalnızca ilaç tedavisine indirgenmemelidir. Özellikle çocuklarda, travmanın yarattığı korku, belirsizlik ve çevresel stres faktörleri, algılanan ağrı şiddetini doğrudan etkiler. Bu nedenle farmakolojik olmayan yöntemler, **multimodal bir yaklaşımın tamamlayıcı unsurları** olarak erken dönemde devreye sokulmalıdır.

- **Çevresel düzenleme ve aile katılımı:** Gürültünün azaltıldığı, görsel olarak daha çocuk dostu bir ortam sağlanması; mümkün olduğunca ebeveyn veya güvenilir bir bakım verenin çocuğun yanında tutulması, anksiyete düzeyini azaltır.

- **Pozisyonlama ve immobilizasyon:** Kırıklı ekstremitenin uygun atel veya alçı ile immobilizasyonu, omurga yaralanmasında doğru pozisyonlama, büyük yumuşak doku yaralanmalarında kompresyon ve elevasyon; hem ağrı kontrolüne hem de ikincil doku zararının önlenmesine katkı sağlar.

- **Soğuk/ısı uygulamaları:** Uygun olgularda lokal soğuk uygulama özellikle akut yumuşak doku travmalarında analjeziye katkı sağlayabilir.

- **Dikkat dağıtma teknikleri:** Yaşa uygun oyuncaklar, çizgi film, tablet uygulamaları, balon üfleme, hikâye anlatımı ve basit oyunlar, özellikle hafif–orta ağrı düzeyinde algılanan ağrıyı anlamlı düzeyde azaltabilir. Bu yaklaşım, invaziv işlemler sırasında da son derece değerlidir.

- **Psikoeğitim ve iletişim:** Çocuğa ve aileye yapılacak işlemler hakkında dürüst, anlaşılır ve yaşa uygun açıklamalar yapılması; sürpriz girişimlerden kaçınılması; çocuğa kontrol hissi kazandıran küçük seçenekler sunulması (hangi koluna damar yolu açılsın, işlem sırasında ne dinlemek/izlemek ister vb.) ağrı deneyimini olumlu yönde şekillendirir.

Bu yöntemler tek başına çoğu zaman yetersiz olmakla birlikte, farmakolojik tedavi ile birlikte uygulandığında daha düşük doz analjezikle daha iyi kontrol sağlanmasına katkı verir[11].

4. Farmakolojik tedavi prensipleri

Pediyatrik travmada farmakolojik ağrı yönetiminde temel hedef, **ağrı şiddetine uygun doz ve güçte analjeziyi, güvenlik sınırlarını aşmadan sağlamak** ve bunu mümkün olduğunca erken başlatmaktır. İlaç seçimi yapılırken; ağrı şiddeti, travma tipi, hemodinamik durum, eşlik eden hastalıklar, potansiyel yan etkiler ve planlanan tanısal/girişimsel işlemler göz önüne alınmalıdır.

4.1. Hafif–orta ağrı

Hafif–orta şiddette travma ağrısında ilk basamak tedavi genellikle non-opioid analjeziklerdir:

- **Parasetamol**, geniş güvenlik aralığı ve farklı uygulama formlarının bulunması nedeniyle, özellikle hafif ağrılı ya da oral alımı tolere eden çocuklarda tercih edilir.

- **Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ)**, özellikle muskuloskeletal travmalarda inflamatuvar bileşeni baskılayarak parasetamole göre daha güçlü bir analjezi sağlayabilir. Dehidratasyon, renal fonksiyon bozukluğu, kanama diyatezi veya altta yatan gastrointestinal patolojilerde dikkatli kullanılmalıdır.

Uygun olgularda parasetamol ve NSAİİ kombinasyonu, birbirini tamamlayıcı etki mekanizmaları sayesinde daha etkin analjezi sağlayabilir. Bu ajanların düzenli aralıklarla, belirlenen maksimum günlük dozu aşmayacak şekilde kullanılması, ağrının yerleşmeden kontrol altına alınmasına yardımcı olur[12].

İLAC	DOZ	UYARILAR
Asetaminofen (parasetamol)		
Oral parasetamol	Her 4-6 saatte bir 10-15 mg/kg/doz ağızdan alınır; 24 saat içinde 5 dozu aşmayınız. Maksimum tek doz: 4 saatte bir 650 mg/doz veya 6 saatte bir 1000 mg/doz. Maksimum günlük doz: 75 mg/kg/gün, 4000 mg/günü aşmamalıdır	Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve kronik kullanımından kaçınılmalıdır.
IV parasetamol	Yaş <2 yaş: 7,5 ila 15 mg/kg/doz IV her 6 saatte bir. Maksimum günlük doz: 60 mg/kg/gün Yaş ≥2 yıl ve kilo <50 kg: 6 saatte bir 15 mg/kg/doz IV veya 4 saatte bir 12,5 mg/kg/doz IV. Maksimum tek doz: 15 mg/kg/doz (doz başına 750 mg'ı aşmamalıdır). Maksimum günlük doz: 75 mg/kg/gün (3750 mg/günü aşmamalıdır) Ağırlık ≥50 kg: 15 mg/kg/doz IV her 6 saatte bir veya 12,5 mg/kg/doz IV her 4 saatte bir. Maksimum tek doz: 15 mg/kg/doz (doz başına 1000 mg'ı aşmamalıdır). Maksimum günlük doz: 75 mg/kg/gün (4000 mg/günü aşmamalıdır)	Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda IV uygulamada daha uzun doz aralıkları ve daha düşük toplam günlük doz gerekebilir; dikkatli kullanın.
NSAİİ- İbuprofen		
Oral ibuprofen	Yaş ≥6 ay: 6 ila 8 saatte bir ağızdan 5 ila 10 mg/kg/doz. Maksimum tek doz: 600 mg/doz. Maksimum günlük doz: 40 mg/kg/gün (2400 mg/günü aşmamalıdır)	Hastalara NSAİİ kullanırken iyi sıvı alımının sağlanması konusunda talimat verilmelidir. Yan etki riskini (örneğin gastrit, gastrointestinal kanama, akut böbrek hasarı) azaltmak için tedavi hedeflerine ulaşmak için en kısa süre boyunca en düşük etkili dozu kullanın. Böbrek hasarı, kanama bozukluğu, trombositopeni, peptik ülser veya GI kanaması olan veya bu tür risk altında olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.
IV ibuprofen	Yaş ≥6 ay: 10 mg/kg/doz IV her 4 ila 6 saatte bir. Maksimum tek doz: 400 mg/doz. Maksimum günlük doz: 40 mg/kg/gün (2400 mg/günü aşmamalıdır)	Diğer NSAİİ'ler veya aspirin ile birlikte kullanmayınız.

Tablo 1: Yaygın kullanılan non-opioid analjezikler

4.2. Orta-şiddetli ağrı ve opioid kullanımı

Travmaya bağlı kırık, çıkık, ağır yumuşak doku yaralanmaları, büyük yanıklar ve major torakoabdominal yaralanmalarda, çoğu zaman opioid analjeziklere ihtiyaç duyulur. Opioid kullanımına dair çekinceler, özellikle çocuk popülasyonunda oligoanaljeziye yol açabilmektedir; oysa uygun doz ve titrasyonla, güvenlik sınırları içinde etkili ve güvenilir bir seçenek oldukları bilinmektedir.

- **Morfin;** oral veya intravenöz uygulama dozları mevcuttur. Oral uygulamadan sonra karaciğerde önemli bir ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve bu nedenle aynı etkiyi elde etmek için iv uygulamaya kıyasla daha yüksek bir doza ihtiyaç duyulur. Morfin için oral-IV etki oranının standart kabul gören oranı 1:3'tür (yani, 1 mg IV morfin yaklaşık 3 mg oral morfine eşdeğerdir.)
- **Fentanil;** kısa etki süresi ve intranazal uygulama olanağı ile, damar yolu henüz açılmamış veya iğneden belirgin korkusu olan çocuklarda hızlı ve iğnesiz analjezi sağlayabilir. IV fentanil için uygulama dozu 0,5 ila 1 mcg/kg'dır (maksimum tek doz 50 mcg). Hipotansiyon riski nedeniyle yaklaşımımız, aralığın alt sınırından başlamak ve ağrı yeterince kontrol altına alınamazsa dozu 15 ila 30 dakika sonra tekrarlamaktır[13].
- **Ketamin;** güçlü analjezik ve anestezi özelliği bir ajandır. Pediatrik hastalarda yaklaşık 1,0–1,5 mg/kg IV veya 3–4 mg/kg IM doz aralığında uygulandığında, kardiyovasküler ve solunum sistemi depresyonu oluşturmaksızın analjezi, sedasyon ve amnezinin birlikte sağlandığı dissosiyatif anestezi tablosu oluşturur ve özellikle prosedürel sedasyonda sık kullanılır. Daha düşük dozlarda (0,1–0,3 mg/kg IV) çocuklarda tek başına ya da opioid tedavisine ek olarak akut orta–şiddetli ağrının kontrolünde analjezik amaçla kullanılabilir. Bu kullanımda baş dönmesi, uyku hali, disfori, hoş olmayan tat, görsel algı değişiklikleri, hafif sedasyon ve amnezi gibi genellikle geçici ve kendini sınırlayan advers etkiler görülebilir[10].

6 aylıktan büyük çocuklarda akut orta ila şiddetli ağrının tedavisinde kullanılan seçilmiş opioidler;

İLAC		DOZ	UYARILAR
MORFİN	Oral doz	Ağırlık <50 kg: Olağan başlangıç dozu: 4 saatte bir ağızdan 0,15 ila 0,3 mg/kg/doz (olağan maksimum başlangıç dozu aralığı: 7,5 ila 15 mg/doz) Ağırlık ≥50 kg: Olağan başlangıç dozu: Her 4 saatte bir 7,5 ila 15 mg oral yoldan	Tedavi hedeflerine ulaşmak için en kısa süre boyunca en düşük etkili dozu kullanın. Önerilen doz aralığının alt sınırı genellikle opioid kullanmamış hastalar için uygundur, ancak gerekirse daha yüksek başlangıç dozları da kullanılabilir. Akut ağrı başlangıç dozuyla yeterli düzeyde giderilemezse, dozu %30 ila %50'lik artışlarla dikkatlice titre edin.
	IV doz	Ağırlık <50 kg: Olağan başlangıç dozu: 2 ila 4 saatte bir 0,05 ila 0,1 mg/kg/doz IV (olağan maksimum başlangıç dozu aralığı: 2,5 ila 5 mg/doz) Ağırlık ≥50 kg: Olağan başlangıç dozu: 2 ila 4 saatte bir 2 ila 5 mg IV	Uygulama yollarını değiştirirken dikkatli olunmalıdır çünkü parenteral ve oral dozaj formları arasındaki etki farklıdır; IV morfin yaklaşık 3 kat daha etkilidir (1 mg IV morfin yaklaşık 3 mg oral morfine eşdeğerdir).
FENTANİL	IV doz	Ağırlık <50 kg: Olağan başlangıç dozu: 1 ila 2 saatte bir 0,5 ila 1 mikrogram/kg/doz IV (olağan maksimum başlangıç dozu aralığı: 25 ila 50 mikrogram/doz) Ağırlık ≥50 kg: Olağan başlangıç dozu: 1 ila 2 saatte bir 25 ila 50 mikrogram IV	Tedavi hedeflerine ulaşmak için en kısa süre boyunca en düşük etkili dozu kullanın. Önerilen doz aralığının alt sınırı genellikle opioid kullanmamış hastalar için uygundur, ancak gerekirse daha yüksek dozlar da kullanılabilir. IV fentanil için doz 3-5 dakika boyunca yavaş yavaş verilmelidir; özellikle yüksek dozlar kullanıldığında göğüs duvarında sertliğe neden olabileceğinden hızlı IV enjeksiyonla uygulamayın .
	İntranazal doz	İntranazal (parenteral preparat kullanın): ≥10 kg çocuklar ve ergenler: Olağan doz: İşlemden önce uygulanan 1 kerelik doz olarak 1,5 ila 2 mikrogram/kg (maksimum doz: 100 mikrogram/doz)	Akut ağrıda intranazal fentanilin kullanımı büyük ölçüde prosedürel sedasyon/analjezi ile sınırlıdır.

Tablo 2: Yaygın kullanılan opioid türevi analjezikler

- **Bölgesel analjezi** ; uygun olgularda (örneğin femur kırığında femoral sinir bloğu) sistemik opioid gereksinimini azaltarak daha dengeli bir ağrı kontrolü sağlayabilir.

Opioid kullanımında solunum depresyonu, aşırı sedasyon, bulantı-kusma, kaşıntı ve üriner retansiyon gibi yan etkiler açısından yakın monitorizasyon gereklidir. Yaşa uygun skorlama sistemleriyle sedasyon düzeyi izlenmeli; oksijen

satürasyonu, solunum sayısı ve hemodinamik parametreler düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Kafa travması, ciddi solunum yetmezliği veya hemodinamik instabilitesi olan çocuklarda opioid kullanımı planlanırken, doz titrasyonu daha dikkatli yapılmalıdır.

4.3. Prosedürel ağrı ve sedasyon

Pediyatrik travma hastasında ağrı yalnızca yaralanmanın kendisinden değil, aynı zamanda yapılacak tanı ve tedavi işlemlerinden de kaynaklanır: yara temizliği ve sutureasyonu, redüksiyon, atelleme, invaziv damar yolu açılması, dren yerleştirilmesi gibi pek çok işlem, ek ağrı ve stres yükü oluşturur. Bu nedenle **prosedürel analjezi ve sedasyon**, travma yönetiminin ayrılmaz bir parçası olarak ele alınmalıdır.

- Küçük ve kısa süreli işlemlerde, güçlü lokal anestezi ve non-opioid/ düşük doz opioid kombinasyonu çoğu zaman yeterli olabilir.
- Daha ağrılı ve uzun süren işlemlerde; ketamin, propofol veya kombinasyon rejimleriyle, uygun monitörizasyon ve hava yolu hazırlığı eşliğinde sedasyon uygulanabilir.
- Prosedürel sedasyon planlanırken, sedatif/analjezik ajanların travmanın doğası, hemodinamik durum ve eşlik eden organ yaralanmaları ile etkileşimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu süreçte amaç, tamamen hareketsiz bir hastadan ziyade, **ağrının giderildiği ve işbirliğinin artırıldığı güvenli bir sedasyon düzeyi** yakalamaktır[14].

5. Özel klinik durumlarda ağrı yönetimi

Bazı travma tiplerinde ağrı yönetimi, eşlik eden fizyopatolojik süreçler nedeniyle daha dikkatli planlanmalıdır:

- **Yanıklar:** Geniş yüzey alanı yanıklarında, ağrı çoğu zaman şiddetli ve sürekli; düzenli sistemik analjezi, girişimler sırasında ise ek sedasyon gereksinimi olabilir[15].
- **Kafa travması:** Ağrının kontrolü, intrakraniyal basınç artışı bulgularının izlenmesini engellemeyecek şekilde sağlanmalıdır. Non-opioid ajanlar öncelikli olmakla birlikte, gerektiğinde dikkatli titrasyonla opioidler de kullanılabilir[16].
- **Çoklu travma ve şok:** Hipotansif veya hipovolemik hastada analjezik ajanların hemodinamik etkileri göz önüne alınmalı; yeterli resüsitasyon sağlanmadan agresif dozlarda opioid verilmesinden kaçınılmalıdır.
- **Kronik hastalığı olan çocuklar:** Nörolojik defisit, gelişimsel gecikme veya kronik ağrı öyküsü olan çocuklarda, ağrı ifadesi ve analjezik yanıt farklılık gösterebilir; bu durum, değerlendirme ve tedavi planına yansıtılmalıdır.

Kaynaklar

- 1.Cintean, R., et al., *Epidemiology, patterns, and mechanisms of pediatric trauma: a review of 12,508 patients*. European Journal of Trauma and Emergency Surgery, 2023. **49**(1): p. 451-459.
- 2.Castelão, M., G. Lopes, and M. Vieira, *Epidemiology of major paediatric trauma in a European Country – trends of a decade*. BMC Pediatrics, 2023. **23**(1): p. 194.
- 3.Li, C., et al., *Global burden of all cause-specific injuries among children and adolescents from 1990 to 2019: a prospective cohort study*. Int J Surg, 2024. **110**(4): p. 2092-2103.
- 4.Figaji, A.A., *Anatomical and Physiological Differences between Children and Adults Relevant to Traumatic Brain Injury and the Implications for Clinical Assessment and Care*. Front Neurol, 2017. **8**: p. 685.
- 5.McFadyen, J.G., R. Ramaiah, and S.M. Bhananker, *Initial assessment and management of pediatric trauma patients*. Int J Crit Illn Inj Sci, 2012. **2**(3): p. 121-7.
- 6.Schonfeld, D. and L.K. Lee, *Blunt abdominal trauma in children*. Curr Opin Pediatr, 2012. **24**(3): p. 314-8.
- 7.Cohen, N., et al., *Analgesia and Sedation of Pediatric Patients with Major Trauma in Pre-Hospital and Emergency Department Settings-A Narrative Review*. J Clin Med, 2023. **12**(16).
- 8.Fein, J.A., W.T. Zempsky, and J.P. Cravero, *Relief of pain and anxiety in pediatric patients in emergency medical systems*. Pediatrics, 2012. **130**(5): p. e1391-405.
- 9.Victoria, N.C. and A.Z. Murphy, *Exposure to Early Life Pain: Long Term Consequences and Contributing Mechanisms*. Curr Opin Behav Sci, 2016. **7**: p. 61-68.
- 10.Cunico, D., et al., *Pain Management in Children Admitted to the Emergency Room: A Narrative Review*. Pharmaceuticals (Basel), 2023. **16**(8).
- 11.Wente, S.J., *Nonpharmacologic pediatric pain management in emergency departments: a systematic review of the literature*. J Emerg Nurs, 2013. **39**(2): p. 140-50.
- 12.Cunico, D., et al. *Pain Management in Children Admitted to the Emergency Room: A Narrative Review*. Pharmaceuticals, 2023. **16**, 1178 DOI: 10.3390/ph16081178.
- 13.Krauss, B.S., et al., *Current concepts in management of pain in children in the emergency department*. The Lancet, 2016. **387**(10013): p. 83-92.

14. Trottier, E.D., et al., *Managing pain and distress in children undergoing brief diagnostic and therapeutic procedures*. Paediatr Child Health, 2019. **24**(8): p. 509-535.
15. Ciornei, B., et al., *Pain Management in Pediatric Burns: A Review of the Science behind It*. Glob Health Epidemiol Genom, 2023. **2023**: p. 9950870.
16. Lui, A., K.K. Kumar, and G.A. Grant, *Management of Severe Traumatic Brain Injury in Pediatric Patients*. Front Toxicol, 2022. **4**: p. 910972.

BÖLÜM 67

Geriatrik Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Yaklaşım

Gülsüm İn¹ & İsa Gökhan Yalçın²

¹ Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi , Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0009-0004-9377-6736

² Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi , Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0001-9445-5265

Giriş

Geriatrik hastalarda üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), hem toplum kökenli hem de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar arasında öne çıkan bir klinik sorundur. Bu yaş grubunda ÜSE, yalnızca dizüri ve pollaküri gibi alt üriner sistem semptomlarıyla sınırlı kalmayıp; deliryum, düşme, akut fonksiyon kaybı, dehidratasyon ve sepsise ilerleyebilen ağır tablolarla da karşımıza çıkar. İleri yaşta, klinik sunumun atipik olması ve asemptomatik bakteriürinin (ASB) son derece sık görülmesi, acil serviste tanı ve tedavi kararlarını önemli ölçüde karmaşılaştırır. Yaşlanma ile birlikte doğal bağışıklık yanıtı zayıflar, inflamatuvar yanıtın belirginliği azalır, ateş yanıtı silikleşir ve sitokin yanıtı farklılaşır. Buna eşlik eden çoklu komorbiditeler (diyabet, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, KOAH, malignite), polifarmasi, mesane ve sfinkter fonksiyonlarındaki bozulma (detrusor instabilitesi, nörojen mesane, prostat hipertrofisi), inkontinans ve kateter kullanımı, geriatrik hastada hem ÜSE gelişimini kolaylaştırır hem de klinik iyileşmeyi zorlaştırır[1]. Acil servisler, geriatrik ÜSE hastalarının genellikle ilk başvuru noktasıdır. Bu nedenle acil hekimlerinin sepsis/ürosepsis gibi zaman kritik tabloları geciktirmeden tanıyıp tedavi etmesi, diğer yandan ASB durumlarında antibiyotik tedavisi başlanması gereksiz olduğunu bilmesi ve bu doğrultuda takip tedavi planlaması yapması geriatrik hasta popülasyonunda gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi açısından önemlidir.

Epidemiyoloji

Geriatrik popülasyonda ÜSE insidansı, özellikle 65 yaş sonrası belirgin şekilde artar. Kadınlarda postmenopozal dönemde östrojen düzeyindeki azalma, vajinal flora değişiklikleri ve epitel bariyerinin zayıflaması, genital ve üriner sistem enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır[2]. Erkeklerde en önemli risk faktörleri arasında benign prostat hiperplazisi, mesane çıkış obstrüksiyonu ve buna bağlı rezidü idrar artışı yer alır. Bu faktörler, hem enfeksiyona zemin hazırlar hem de enfeksiyonun komplike seyretmesine katkıda bulunur[3]. Huzurevi ve bakım evi gibi uzun süreli bakım kurumlarında, ileri yaşlıların büyük kısmında ASB mevcuttur. Bu hastaların bir bölümü, semptom olmamasına rağmen yalnızca pozitif idrar kültürü veya strip testi nedeniyle “ÜSE” tanısı alıp antibiyotik tedavisi görebilmektedir.

Geriatrik hastalarda ÜSE, önemli bir sepsis ve ürosepsis nedenidir. Sepsis gelişen hastalarda mortalite genç erişkinlere göre daha yüksektir; eşlik eden organ rezervinin düşük olması, erken dönemde dramatik kötüleşmeyi kolaylaştırır[4]. Bu nedenle acil serviste, enfeksiyon odağının üriner sistem olduğu sepsis olgularında erken tanı, hızlı sıvı resüsitasyonu, uygun antibiyotik ve obstrüksiyon varlığında acil drenaj hayati önem taşır.

Acil Serviste Klinik Yaklaşım

1.Triyaj ve ilk değerlendirme

Triyaj aşamasında geriatrik hastanın değerlendirilmesi, hayatı tehdit eden durumların, olası enfeksiyon odağının ve alternatif tanıların sistematik olarak gözden geçirildiği yapılandırılmış bir süreç olmalıdır. İlk karşılaşmada şiddetli hipotansiyon, belirgin taşikardi, takipne, hipoksi, laktat düzeyinde artış veya ani gelişen bilinç değişikliği gibi bulguların varlığı, sepsis ya da septik şok olasılığını akla getirmeli ve hastanın yüksek öncelikli kategoride ele alınmasını gerektirmelidir. Bu erken uyarı bulguları, özellikle geriatrik popülasyonda, klasik ateş yanıtı eşlik etmese dahi ciddi enfeksiyonun ilk işaretleri olabilir. Üriner sistem enfeksiyonunun olası odak olarak değerlendirilmesinde yan ağrısı, suprapubik hassasiyet, dizüri, pollaküri, ani sıkışma hissi, idrarda kötü koku veya makroskopik hematüri gibi klinik bulgular önemli ipuçları sağlar ve enfeksiyon kaynağının üriner sisteme ait olabileceğini düşündürür. Bununla birlikte, geriatrik hastada daima pnömoni, intraabdominal enfeksiyonlar, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ya da nörolojik olaylar gibi alternatif enfeksiyon odakları ve non-enfeksiyöz nedenler de dikkate alınmalıdır. Öksürük, balgam, nefes darlığı, karın ağrısı, ishal, safra koliki öyküsü, ciltte kızarıklık veya ısı artışı, yara varlığı ve yeni ortaya çıkan baş ağrısı ya da fokal nörolojik defisitler, ayırıcı tanıda bu odaklara işaret eden bulgular olarak değerlendirilmelidir[5].

Geriatrik hastada triyajın tek seferlik, statik bir işlem olmadığı özellikle vurgulanmalıdır. Başlangıç değerlendirmesinde vital bulguları sınırda kabul edilen bir hastada, yalnızca 30–60 dakikalık kısa bir izlem sürecinde kan basıncında düşme, kalp hızında artış, solunum sayısında belirgin yükselme veya mental durumda bozulma gelişebilir ve bu klinik değişiklikler hastayı hızla stabil gruptan yüksek risk kategorisine taşıyabilir. Bu nedenle ileri yaş hastalarda triyaj, klinik durumun kısa aralıklarla yeniden gözden geçirildiği, dinamik ve döngüsel bir süreç olarak ele alınmalı; izlem sırasında elde edilen yeni bulgular doğrultusunda öncelik düzeyi ve yönetim stratejisi gerektiğinde hızla revize edilmelidir.

2.Anamnez

Geriatrik hastalarda anamnez çoğu zaman sınırlıdır; demans, işitme kaybı, afazi, bilişsel gerileme veya genel fiziksel güçsüzlük nedeniyle hasta kendi yakınmalarını tam ve doğru biçimde aktaramayabilir. Bu nedenle öykü alınırken yalnızca hastanın anlatımına bağlı kalmak yeterli değildir; aile bireyleri, birincil bakım verenler ve huzurevi/bakım merkezi kayıtları da sürece mutlaka dahil edilmelidir[6]. Özellikle, hastanın bazal durumuyla karşılaştırma yapmaya imkân tanıyan “son günler veya son bir hafta içinde ne değişti?” yaklaşımı klinik tabloyu anlamlandırmada önemli ipuçları sağlar.

Ayrıntılı anamnezde; idrar yaparken yanma hissi, sık ya da gece artmış miksiyon, yeni gelişen ya da belirginleşen inkontinans, idrar renginde ve kokusunda değişiklik gibi alt üriner sistem semptomları sorgulanmalıdır. Son günlerde ateş, üşüme-titrete, yan veya bel ağrısı, karın ağrısı, bulantı ve kusma varlığı; enfeksiyonun yaygınlığını ve üst üriner sistem tutulumu olasılığını değerlendirmede önemlidir. Ayrıca yeni ortaya çıkan düşmeler, yürüme güçlüğü, belirgin halsizlik, iştahsızlık ve sıvı alımında azalma gibi non-spesifik bulguların, ileri yaşta enfeksiyonun ilk belirtileri olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Zihinsel durumdaki ani değişiklikler, artmış uyku eğilimi, yer-zaman oryantasyonunda bozulma, halüsinasyonlar veya ajitasyon gibi nöropsikiyatrik belirtiler de enfeksiyon ve özellikle deliryum açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Yakın dönemde kullanılan antibiyotikler (özellikle fluorokinolonlar ve sefalosporinler), son hastane veya yoğun bakım yatışları, bilinen kronik böbrek hastalığı, mesane tümörü, üriner taş hastalığı, geçirilmiş prostat cerrahisi ve uzun süreli kateter kullanımı gibi öykü unsurları, hem komplike üriner sistem enfeksiyonu riskini hem de dirençli patojenlerle karşılaşma olasılığını öngörmeye kritik rol oynar[7]. Bu kapsamlı öykü, geriatrik hastada ÜSE olasılığının daha doğru değerlendirilmesine ve uygun tanı-tedavi stratejisinin belirlenmesine önemli ölçüde katkı sağlar.

3.Fizik muayene

Geriatrik hastanın değerlendirilmesinde, klinik tabloyu bütüncül olarak anlamak ve olası enfeksiyon odağını saptamak açısından kritik öneme sahiptir. Muayeneye, hastanın genel durumunun ve bilinç düzeyinin gözlenmesiyle başlanmalı; uyanıklık durumu, oryantasyon, ajitasyon varlığı ve deliryumu düşündürebilecek nöropsikiyatrik değişiklikler dikkatle değerlendirilmelidir. Bunu takiben vital bulgular ayrıntılı biçimde kaydedilmeli; ateş ya da hipotermi, kalp hızı, solunum sayısı, kan basıncı ve oksijen saturasyonu (SpO₂) birlikte yorumlanarak hemodinamik ve solunumsal stabilite hakkında fikir sahibi olunmalıdır. Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayenesinde, pnömoni, kalp yetmezliği veya başka bir sistemik enfeksiyon odağına işaret edebilecek oskültasyon bulguları araştırılmalıdır.

Abdominal muayenede suprapubik hassasiyet, yan ağrısı, kostovertebral açılı duyarlılığı, karında distansiyon, defans ve rebound varlığı özellikle sorgulanmalı; bu bulgular hem alt hem de üst üriner sistem enfeksiyonları ile obstrüktif patolojiler açısından yol gösterici olabilir. Ekstremitelerin değerlendirilmesinde periferik perfüzyon, ödem, cilt bütünlüğü, selülit alanları veya yara enfeksiyonları gözden geçirilmeli; olası sepsis odağı olabilecek dermatolojik lezyonlar atlanmamalıdır. Nörolojik muayene kapsamında yeni gelişen fokal nörolojik defisitler ve meningeal irritasyon bulguları değerlendirilerek santral sinir sistemi enfeksiyonları ya da serebrovasküler olaylar dışlanmaya çalışılmalıdır. Bu sistematik fizik muayene yaklaşımı, geriatrik hastada üriner

sistem enfeksiyonunu olası tanılardan biri olarak ele alırken, eş zamanlı olarak diğer kritik ve yaşamı tehdit edebilecek durumların tanınmasına ve ayırıcı tanının sağlıklı biçimde yapılmasına önemli ölçüde katkı sağlar.

K

Geriatrik üriner sistem enfeksiyonlarında ayırıcı tanı, klinik bulguların sıklıkla non-spesifik olması ve birçok hastalığın benzer semptomlarla seyretmesi nedeniyle önemlidir. Yaşlı hastalarda dizüri, pollaküri ve suprapubik ağrı gibi klasik alt üriner sistem yakınmaları her zaman belirgin olmayabilir; bunun yerine deliryum, düşme, fonksiyonel kapasitede azalma, iştahsızlık ve genel durum bozulması ön planda olabilir. Bu tablo; pnömoni, intraabdominal enfeksiyon, kalp yetmezliği alevlenmesi, metabolik bozukluklar veya serebrovasküler olaylar gibi pek çok enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz durumla örtüşebildiğinden, değerlendirme sadece idrar tetkiki sonuçlarına dayandırılmamalıdır[8].

Üriner sisteme ait non-enfeksiyöz patolojiler de sıklıkla enfeksiyonla karıştırılabilir. Postmenopozal atrofik vajinit/ürettrit, benign prostat hiperplazisine bağlı mesane çıkış obstrüksiyonu, detrusor instabilitesi, üriner taş hastalığı, mesane tümörleri ve interstisyel sistit; sık işeme, urgency, dizüri ve zaman zaman hematüri ile başvurarak sistiti taklit edebilir. Bu nedenle irritatif işeme yakınmaları olan her geriatrik hastada enfeksiyon kadar altta yatan yapısal ve fonksiyonel bozukluklar da düşünülmelidir. Özellikle tekrarlayan “sistit” öyküsü olan yaşlılarda taş ve malignite gibi organik nedenlerin dışlanması ayrı bir önem taşır[9].

Deliryum, geriatrik hastada ÜSE ile en sık ilişkilendirilen klinik tablolardan biri olmakla birlikte, geniş bir ayırıcı tanıya sahiptir. İlaç toksisitesi, hipoglisemi/hiperglisemi, elektrolit dengesizlikleri, üremi, hepatik ensefalopati, hipoksi, kalp ve solunum yetmezliği, akut koroner sendromlar, inme, ciddi ağrı, konstipasyon, idrar retansiyonu ve çevresel stresörler (oda değişikliği, uyku bozukluğu, sensör kaybı vb.) deliryumu tetikleyebilen başlıca nedenlerdir[10]. Bu nedenle, deliryumlu her hastada pozitif idrar tahlili veya kültürü saptanması, tek başına ÜSE tanısı için yeterli görülmemeli; üriner sistem enfeksiyonu ancak üriner semptomlar, fizik muayene bulguları ve sistemik enfeksiyon belirtileri ile birlikte değerlendirildiğinde öncelikli tanı olarak kabul edilmelidir[11].

Ayırıcı tanının önemli bir bileşeni de idrar tetkiklerinin yorumlanmasındaki tuzakların farkında olmaktır. Geriatrik popülasyonda asemptomatik bakteriüri ve piyüri oldukça yaygındır ve çoğu zaman gerçek enfeksiyonu yansıtmaz. Özellikle kronik kateterli hastalarda pozitif kültür yaygın görülür[12]. Bu nedenle bakteriüri, klinik semptom ve sistemik bulgu eşlik etmediğinde tedavi endikasyonu olarak değerlendirilmemelidir.

Özetle, geriatrik hastada ÜSE ayırıcı tanı yaklaşımı; kapsamlı öykü, dikkatli fizik muayene ve laboratuvar–görüntüleme bulgularının birlikte yorumlandığı,

idrar incelemelerinin ise bu bütünün yalnızca bir parçası olarak ele alındığı bütüncül bir çerçeveye oturtulmalıdır.

5.Tanısal Testler

5.1.İdrar analizi ve kültür

Geriatrik hastada idrar strip testi ve mikroskopik inceleme, genel tarama aracı olarak değil, klinik olarak zaten var olan enfeksiyon şüphesini destekleyen yardımcı tetkikler olarak değerlendirilmelidir. Dizüri, pollaküri, yan ağrısı veya ateş gibi semptomların eşlik ettiği olgularda lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği, üriner sistem enfeksiyonu olasılığını güçlendirir; buna karşın strip testinin negatif olması, özellikle hastalığın erken döneminde yanlış negatiflik ihtimali nedeniyle tanıyı tamamen dışlamaz ve klinik bulgular baskın ise ÜSE hâlâ güçlü bir olasılık olarak kabul edilmelidir. Semptomu olmayan, yalnızca deliryum veya düşme gibi non-spesifik yakınmalarla başvuran hastalarda ise strip testinin pozitif bulunması çoğunlukla asemptomatik bakteriüriyi düşündürür ve tek başına antibiyotik başlanması için yeterli kanıt oluşturmaz.

İdrar kültürü, tanının netleştirilmesi ve başlanmış ampirik tedavinin daha sonra daraltılabilmesi açısından önemli bir araçtır; semptomatik hastada acil serviste kültür alınması, klinik yanıt ve kültür sonucuna göre tedavinin yeniden düzenlenmesine olanak tanır. Kateterli hastalarda kültür planlanıyorsa mümkünse mevcut kateter değiştirildikten sonra yeni takılan kateterden örnek alınması önerilir[13].

5.2. Laboratuvar göstergeleri

Sistemik laboratuvar parametreleri geriatrik hastada enfeksiyonun ciddiyetini ve eşlik eden organ disfonksiyonunu değerlendirmede önemli ipuçları sağlar; ancak hiçbirisi tek başına üriner sistem enfeksiyonuna özgü değildir. Lökositoz ya da lökopeni, enfeksiyon lehine uyarıcı bulgular olmakla birlikte, kortikosteroid kullanımı, kemik iliği baskılanması veya hematolojik hastalıklar gibi durumlarda yanıltıcı olabilir. CRP ve prokalsitonin düzeyleri sistemik inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyon varlığını destekleyebilir; buna rağmen, yalnızca bu değerler üzerinden ÜSE tanısı konulamaz ve özellikle yüksek değerlerin sebat etmesi durumunda abse, obstrüktif süreç veya başka bir komplike odak olasılığı düşünülmelidir[14]. Böbrek fonksiyon testleri (kreatinin, BUN) ve elektrolitler, hem enfeksiyonun renal etkisini ortaya koyar hem de başlanacak antibiyotiklerin doz ayarlaması için temel teşkil eder. Laktat düzeyi ise sepsis değerlendirmesinde doku hipoperfüzyonunun önemli bir biyokimyasal göstergesidir. Anlamlı laktat yüksekliği, yoğun bakım gereksinimi veya daha agresif bir izlem ve resüsitasyon stratejisi açısından uyarıcı kabul edilmelidir.

5.3. Görüntüleme yöntemleri

Görüntüleme, geriatrik hastada üriner sistem enfeksiyonunun komplikasyonlarını ve eşlik eden yapısal patolojileri ortaya koymada tamamlayıcı bir rol üstlenir. Ultrasonografi, hızla uygulanabilmesi, non-invaziv oluşu, yatak başında yapılabilmesi ve radyasyon içermemesi nedeniyle acil serviste ilk tercih edilen yöntemdir. Özellikle hidronefrozun gösterilmesiyle obstrüksiyon lehine bulgu sağlanabilir, büyük ve proksimal yerleşimli böbrek taşları saptanabilir, mesane rezidü hacminin ölçülmesi ile retansiyon değerlendirilir ve böbreklerdeki basit kist ya da kitleler hakkında ön bilgi elde edilir. Pyelonefrit veya ürosepsis düşünülen hastada ultrasonografi, obstrüktif bir süreçten şüphelenildiğinde ilk basamak görüntüleme olarak önemli katkı sağlar. Bilgisayarlı tomografi ise daha yüksek çözünürlük sunan komplikasyonları saptamada üstün bir modalitedir ve özellikle taşa bağlı obstrüktif pyelonefrit, tedaviye rağmen klinik kötüleşme veya yanıt alınamaması, renal ya da perirenal abse şüphesi ve amfizematöz pyelonefrit gibi gaz içeren enfeksiyonların değerlendirilmesinde tercih edilir[15]. Ultrasonografi ile BT arasındaki bu rasyonel işbölümü, acil serviste gereksiz BT çekimlerini azaltırken, gerçekten gerekli olan hastalarda tanıya hızlı ve doğru biçimde ulaşılmasını sağlar.

Sepsis ve Ürosepsis

Geriatrik hastada sepsis şüphesini artıran klinik bulguların dikkatle ve erken dönemde tanınması, prognoz açısından belirleyicidir. Sistolik kan basıncında belirgin düşme veya ortalama arter basıncında azalma, dakikada 22'nin üzerinde solunum sayısı, yeni ortaya çıkan ya da mevcut bilişsel bozukluğun belirginleştiği mental durum değişikliği, laktat düzeyinde yükselme, idrar çıkışında azalma, oksijen satürasyonunda düşme ve artmış oksijen gereksinimi sepsisi düşündüren başlıca uyarı işaretleridir[16]. Bu sistemik bulgulara alt veya üst üriner sisteme ait semptomların eşlik etmesi, enfeksiyon odağının üriner sistem olabileceğini ve tablonun ürosepsis lehine değerlendirilmesi gerektiğini düşündürür. Bununla birlikte, bazı olgularda enfeksiyon odağı başlangıç aşamasında net olarak ortaya konamayabilir; bu durumda “sepsis, odak araştırılıyor” yaklaşımı benimsenmeli ve üriner sistem de dahil olmak üzere tüm olası kaynaklar sistematik olarak sorgulanmalıdır.

Sepsis veya ürosepsis şüphesi bulunan geriatrik hastada, ilk 1–3 saatlik zaman dilimi içerisinde uygulanacak erken yönetim kritik öneme sahiptir. Öncelikle hastanın oksijenlenmesinin sağlanması gerekir; satürasyon düzeyi ve solunum sıkıntısına göre nazal kanül veya maske ile oksijen desteği planlanmalıdır. Eş zamanlı olarak geniş lümenli en az bir, ideal olarak iki periferik damar yolu açılarak hem resüsitasyon sıvılarının hem de ilaçların güvenli uygulanması sağlanmalıdır. Tanısal açıdan kan kültürlerinin (tercihen iki ayrı set) antibiyotik başlanmadan önce alınması, idrar kültürünün enfeksiyon odaklarından biri olarak yine tedavi öncesi örneklenmesi ve klinik tabloya göre balgam, yara, kateter ucu

gibi diğer potansiyel odaklardan da kültür gönderilmesi önemlidir. Tam kan sayımı, biyokimya, böbrek fonksiyon testleri, CRP ve prokalsitonin, laktat düzeyi ve gerekirse kan gazı analizi, enfeksiyonun şiddetini ve organ fonksiyonlarını değerlendirmek için eş zamanlı olarak istenmelidir[17].

Hemodinamik stabilitenin sağlanmasında sıvı resüsitasyonu temel basamaklardan biridir. Hipotansiyon veya laktat yüksekliği mevcutsa, izotonik ya da dengeli kristalloid solüsyonlarla genellikle ilk üç saat içinde toplamda 30 mL/kg'a kadar sıvı yüklemesi planlanmalıdır[17]. Kalp yetmezliği veya ileri kardiyak komorbiditeleri olan geriatrik hastalarda bu süreç dikkatle yürütülmelidir. Antimikrobiyal tedaviye mümkün olduğunca gecikmeden, tercihen kültür örnekleri alındıktan hemen sonra başlanmalıdır. Üriner odak olasılığı yüksekse seçilecek geniş spektrumlu ampirik rejim, üriner sistem patojenlerini kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Yakın dönemde hastane veya yoğun bakım yatışı olan, son dönemlerde antibiyotik kullanmış veya çok ilaca dirençli (örneğin ESBL pozitif) patojenlerle enfeksiyon riski yüksek hastalarda rejim bu riskler göz önüne alınarak genişletilmelidir. Sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncının 65 mmHg'nin altında seyrettiği olgularda, noradrenalin başta olmak üzere vazopressör tedaviler gündeme gelir. Bu hastaların yoğun bakım ünitesinde takibi önerilmektedir[17].

Ürosepsis yönetiminin ayrılmaz bir parçası da kaynak kontrolüdür ve bu kavram çoğu kez üriner sistemdeki obstrüksiyonun ortadan kaldırılmasını ifade eder. Taşa bağlı obstrüktif pyelonefrit, acil serviste hızlı tanı ve müdahale gerektiren en kritik durumlardan biridir. Çünkü yalnızca antibiyotik tedavisi ile yeterli yanıt alınması çoğu zaman mümkün değildir ve enfekte obstrüktif sistem mutlaka drene edilmelidir. Hidronefrozun eşlik ettiği pyelonefrit bulguları, görüntüleme ile taşla uyumlu obstrüktif görünümün varlığı ve buna eşlik eden ağır sepsis tablosu, tek böbrekli hastada tıkanıklık saptanması veya uygun tedaviye rağmen klinik parametrelerde düzelme yerine kötüleşme izlenmesi üroloji konsültasyonu ve acil drenaj girişimlerini (nefrostomi, double-J stent yerleştirilmesi vb.) gündeme getiren temel durumlardır[18]. Bu bağlamda, ürosepsiste başarılı yönetim; yalnızca erken ve uygun antibiyotik tedavisine değil, aynı zamanda enfeksiyon kaynağının en kısa sürede kontrol altına alınmasına da bağlıdır.

Antimikrobiyal Tedavi

Acil serviste geriatrik hastaya başlanacak ampirik antibiyotik tedavisi planlanırken karar yalnızca tahmini etken mikroorganizmaya göre değil aynı zamanda hasta ve kurum özellikleri temelinde çok boyutlu olarak verilmelidir. Kurumun güncel antibiyogramı ve bölgesel direnç paternleri seçilecek ajanların etkinlik spektrumunu belirlemede temel rehberdir. Hastanın son haftalar/aylar içinde kullandığı antibiyotikler, özellikle geniş spektrumlu ajanlara maruziyet dirençli patojenlerle enfeksiyon riskini artırdığından dikkatle sorgulanmalıdır.

Son üç ay içinde hastane ya da yoğun bakım yatışı öyküsü, kronik bakım kurumu (huzurevi) veya uzun süreli kateter kullanımı, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon olasılığını ve çoklu ilaca dirençli mikroorganizma riskini arttıran önemli faktörlerdir. Buna ek olarak böbrek fonksiyonları (özellikle GFR), karaciğer fonksiyon testleri ve eşlik eden ilaç tedavileri (varfarin, doğrudan oral antikoagülanlar, QT aralığını uzatan antiaritmikler vb.) mutlaka göz önünde bulundurulmalı, seçilecek antibiyotiğin hem etkinlik hem de güvenlik profili bu çerçevede değerlendirilmelidir[19].

Alt üriner sistem semptomlarıyla başvuran, sistemik toksisite bulgusu olmayan ve hemodinamik olarak stabil geriatric hastada tedavi yaklaşımı, çoğunlukla komplike olmayan sistit çerçevesinde planlanır. Bu grupta nitrofurantoin, uygun glomerüler filtrasyon hızına (genellikle >30 mL/dk) sahip hastalarda günde birkaç doz olacak biçimde, yaklaşık beş güne kadar kullanılabilen etkili bir seçenektir. Fosfomisin trometamol, pek çok kılavuzda tek dozluk rejim halinde önerilen, özellikle ESBL üreten E. coli gibi dirençli etkenlere karşı avantaj sunan bir diğer seçenektir. Trimetoprim-sülfametoksazol veya pivmecillinam ise lokal direnç oranlarının düşük olduğu merkezlerde değerlendirilebilir[20]. Bu ajanların kullanımında böbrek fonksiyonları, serum potasyum düzeyi ve eşlik eden ilaçlarla olası etkileşimler mutlaka gözden geçirilmelidir. Alt üriner sistem enfeksiyonlarında tedavi süresinin çoğu olguda 3–5 gün ile sınırlı tutulması yeterlidir. Geriatric hastalarda alışkanlıkla verilen 7–10 günlük uzun rejimler, hem direnç gelişimini hem de ilaç yan etkilerini gereksiz yere artırma potansiyeli taşır.

Üst üriner sistem tutulumu, pyelonefrit veya sistemik ÜSE şüphesinin bulunduğu geriatric hastalarda ise başlangıç tedavisi daha geniş spektrumlu ve çoğu zaman parenteral olmalıdır. Eğer enfeksiyonun hastane içi ya da yoğun bakım kaynaklı olmadığı, yakın dönem geniş spektrumlu antibiyotik maruziyeti bulunmadığı ve ESBL riski düşük olduğu düşünülüyorsa üçüncü kuşak sefalosporinler (örneğin seftriakson) veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları (örneğin piperasilin-tazobaktam) uygun ampirik seçeneklerdir. Buna karşılık yakın geçmişte hastane yatışı, uzun süreli kateterizasyon, kronik bakım kurumu öyküsü, tekrarlayan enfeksiyonlar veya daha önce ESBL pozitif patojen saptanmış olması gibi risk faktörleri mevcutsa başlangıçta karbapenemler (meropenem, ertapenem vb.) gündeme gelebilir[19]. Her iki durumda da kültür ve duyarlılık sonuçları elde edilir edilmez mümkün olan en kısa sürede tedavinin daraltılması ve gereksiz geniş spektrum kullanımından kaçınılması esastır. Klinik stabilizasyon sağlandıktan, ateş ve sistemik bulgular geriledikten sonra genellikle 48–72 saat içinde uygun biyoyararlanıma sahip bir oral ajana geçiş yapılabilir. Total tedavi süresi çoğu pyelonefrit olgusunda 7–10 gün arasında bireyselleştirilerek planlanır.

Geriatrik popülasyonda antimikrobiyal tedavi planlanırken polifarmasi, ilaç yan etkileri ve özel klinik durumlar ayrıca dikkate alınmalıdır. Florokinolonlar (örneğin levofloksasin), QT aralığını uzatma, tendon patolojileri, deliryum ve glisemi dalgalanmaları gibi özellikle ileri yaşta klinik açıdan önemli olabilecek yan etkilere sahiptir. Bu nedenle bu grup ilaçlar geriatrik hastalarda mümkün olduğunca kısıtlı ve seçilmiş durumlarda kullanılmalıdır. Trimetoprim-sülfametoksazol, ACE inhibitörü veya ARB kullanan hastalarda belirgin hiperkalemi riskini artırabilir[21]. Bu kombinasyonlarda elektrolit takibi yapılmaksızın uzun süreli kullanımdan kaçınılması gerekir. Aminoglikozidler ise özellikle sınırda böbrek fonksiyonu olan yaşlı hastada hızlı gelişebilen nefrotoksisite ve ototoksisite riski taşır[22]. Bu nedenle ancak zorunlu durumlarda, tercihen doz aralığı uzatılmış tek doz rejimler ve serum ilaç düzeyi izlemi eşliğinde uygulanmalıdır. Tüm bu ayrıntılar, acil serviste antibiyotik seçim sürecinin yalnızca uygun spektrumun yakalanmasına değil, aynı zamanda hasta güvenliğinin korunmasına ve uzun vadede antimikrobiyal dirençle mücadelenin desteklenmesine hizmet edecek şekilde titizlikle yürütülmesi gerektiğini göstermektedir.

Yatış-Taburculuk

Geriatrik üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda yatış kararı verirken değerlendirme yalnızca enfeksiyonun biyolojik ciddiyetiyle sınırlı kalmamalı; tıbbi, fonksiyonel/geriyatrik ve sosyal/lojistik boyutları birlikte içeren bütüncül bir çerçevede yapılmalıdır. Tıbbi açıdan; sepsis veya septik şok bulgularının varlığı, herhangi bir organ disfonksiyonu, akut böbrek hasarı, ciddi elektrolit bozuklukları, üriner sistemde obstrüksiyon ya da abse şüphesi yakın izlem gerektiren karmaşık tabloları işaret eder ve bu hastalarda hastane yatışı öncelikli seçenek hâline gelir. Ayrıca intravenöz tedavi gereksinimi ve vital bulguların sık aralıklarla izlenmesini zorunlu kılan klinik durumlar da tıbbi yatış endikasyonları arasında değerlendirilmelidir. Fonksiyonel ve geriyatrik açıdan bakıldığında; yüksek frailty skoru (örneğin CFS $\geq 5-6$), belirgin mobilite kısıtlılığı, artmış düşme riski, malnütrisyon veya yetersiz beslenme bulguları, bilişsel bozukluk ya da deliryum varlığı ve ilaç uyumunun sağlanamayacağı düşünülen durumlar klinik olarak nispeten stabil görünse dahi ayaktan izlemi riskli hâle getirebilir. Sosyal ve lojistik açıdan ise hastanın evde bakım verecek bir yakını ya da profesyonel destekten yoksun olması, yalnız yaşaması, ilaçların güvenli kullanım ve takibinin sağlanamayacağı koşulların bulunması ya da kırsal bölgede yaşaması nedeniyle sağlık hizmetine erişimin güç olması yatış kararını güçlendiren önemli etmenlerdir. Bu üç alan birlikte ele alındığında tıbben stabil, ancak evde güvenle takip edilemeyecek geriatrik hastaların da yatışı rasyonel ve gerekçeli bir karar olarak ortaya konulabilir[23].

Taburcu kararı ise benzer şekilde yapılandırılmış ve dikkatli bir değerlendirme gerektirir. İdeal olarak taburcu edilecek geriatrik hastanın hemodinamik olarak

stabil olması, sepsis bulgularının kontrol altına alınmış bulunması, alt üriner sistem semptomlarının hastanın tolere edebileceği düzeye gerilemiş olması ve ateşinin düşmüş ya da en azından stabil seyir göstermesi beklenir. Oral alımın yeterli olması, bulantı ve kusmanın kontrol altında tutulabilmesi, seçilen oral antibiyotik rejimine izin verecek düzeyde böbrek fonksiyonlarının korunmuş olması da güvenli taburculuk için temel tıbbi koşullardır[24]. Bununla birlikte hastanın ev ortamında yalnız bırakılmaması, gözetim ve destek sağlayabilecek bir aile üyesi veya bakım verenin bulunması önem taşır. Taburculuk planlanırken hastaya ve/veya bakım verene kullanılacak ilacın dozu, uygulama şekli ve süresi ile tedaviye ne kadar devam edilmesi gerektiği net ve anlaşılır biçimde anlatılmalı; kalıcı veya tekrar eden ateş, artan yan/karın ağrısı, yeni gelişen bilinç değişikliği, idrar yapamama gibi alarm bulgularının ortaya çıkması hâlinde acil servise yeniden başvurulması gerektiği hem sözlü hem mümkünse yazılı olarak vurgulanmalıdır. Sonuç olarak, geriatrik popülasyonda taburcu planlaması yalnızca tıbbi stabilitenin sağlandığı bir eşik olarak değil, aynı zamanda ev içi güvenlik, bakım kapasitesi ve izlem olanaklarının da göz önünde bulundurulduğu kapsamlı bir süreç olarak ele alınmalıdır.

Kaynaklar

- 1.Rowe, T.A. and M. Juthani-Mehta, *Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults*. Infectious Disease Clinics of North America, 2014. **28**(1): p. 75-89.
- 2.Raz, R., *Urinary tract infection in postmenopausal women*. Korean J Urol, 2011. **52**(12): p. 801-8.
- 3.Arnold, M.J., A. Gaillardetz, and J. Ohiokehai, *Benign Prostatic Hyperplasia: Rapid Evidence Review*. Am Fam Physician, 2023. **107**(6): p. 613-622.
- 4.Tal, S., et al., *Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection*. J Infect, 2005. **50**(4): p. 296-305.
- 5.Nicolle, L.E., *Urinary Tract Infections in the Older Adult*. Clinics in Geriatric Medicine, 2016. **32**(3): p. 523-538.
- 6.Carpenter, C.R., et al., *Optimal older adult emergency care: introducing multidisciplinary geriatric emergency department guidelines from the American College of Emergency Physicians, American Geriatrics Society, Emergency Nurses Association, and Society for Academic Emergency Medicine*. J Am Geriatr Soc, 2014. **62**(7): p. 1360-3.
- 7.Nicoletti, J., et al., *Risk factors for urinary tract infections due to ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in a tertiary care urology department in Switzerland*. Swiss Med Wkly, 2010. **140**: p. w13059.
- 8.Dutta, C., et al., *Urinary Tract Infection Induced Delirium in Elderly Patients: A Systematic Review*. Cureus, 2022. **14**(12): p. e32321.
- 9.Mehta, P., S.W. Leslie, and A.K.R. Reddivari, *Dysuria*, in *StatPearls*. 2025, StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
- 10.Ramírez Echeverría, M.D.L., C. Schoo, and M. Paul, *Delirium*, in *StatPearls*. 2025, StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
- 11.Nicolle, L.E., et al., *Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2019. **68**(10): p. e83-e110.
- 12.Ariathianto, Y., *Asymptomatic bacteriuria - prevalence in the elderly population*. Aust Fam Physician, 2011. **40**(10): p. 805-9.
- 13.Rowe, T.A. and M. Juthani-Mehta, *Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults*. Infect Dis Clin North Am, 2014. **28**(1): p. 75-89.
- 14.Choi, J.J., et al., *The Diagnostic Accuracy Of Procalcitonin for Urinary Tract Infection in Hospitalized Older Adults: a Prospective Study*. J Gen Intern Med, 2022. **37**(14): p. 3663-3669.

15. Belyayeva, M., S.W. Leslie, and J.M. Jeong, *Acute Pyelonephritis*, in *StatPearls*. 2025, StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
16. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. *Jama*, 2016. **315**(8): p. 801-10.
17. Evans, L., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021*. *Crit Care Med*, 2021. **49**(11): p. e1063-e1143.
18. Akram, M., et al., *Urological Guidelines for Kidney Stones: Overview and Comprehensive Update*. *Journal of Clinical Medicine*, 2024. **13**(4): p. 1114.
19. Grigoryan, L., B.W. Trautner, and K. Gupta, *Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review*. *Jama*, 2014. **312**(16): p. 1677-84.
20. Huttner, A., et al., *Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial*. *Jama*, 2018. **319**(17): p. 1781-1789.
21. Antoniou, T., et al., *Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study*. *Arch Intern Med*, 2010. **170**(12): p. 1045-9.
22. Paterson, D.L., J.M. Robson, and M.M. Wagener, *Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily*. *J Gen Intern Med*, 1998. **13**(11): p. 735-9.
23. *Geriatric emergency department guidelines*. *Ann Emerg Med*, 2014. **63**(5): p. e7-25.
24. Hughes, J.M., et al., *Emergency Department Interventions for Older Adults: A Systematic Review*. *J Am Geriatr Soc*, 2019. **67**(7): p. 1516-1525.

BÖLÜM 68

Süt Dişı Kök Kanal Preparasyonunda Güncel Yaklaşımlar

Safa Kurnaz¹ & Şevval Çakıcı²

¹ Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Ana Bilim Dalı, ORCID NO: 0000-0002-8079-7536

² Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalı, Orcid: 0009-0001-3951-4397

Süt dişlerinin korunması, sadece estetik ve fonksiyon açısından değil aynı zamanda daimi dişlerin rehberliği ve ark bütünlüğünün korunması için kritik öneme sahiptir (Coll ve ark., 2020). Travma ve çürük sonucu ortaya çıkan pulpa hasarı, süt dişlerinde kök kanal tedavisini gerekli kılabilir (Subcommittee ve Affairs, 2005).

Kök kanal tedavisinin başarısı, kök kanallarının kemomekanik olarak etkili bir şekilde temizlenmesine bağlıdır. Pulpa dokusunun ve mikroorganizma yükünün uzaklaştırılması, irrigasyonun apikal üçlüye ulaşması ve uygun obturasyon tedavinin başarısında önemli rol oynamaktadır (Cohen ve Burns, 2002). Ancak süt dişi kök kanal morfolojisinde köklerin dar ve eğimli olması kök kanal tedavisini zorlaştırır (Fumes ve ark., 2014). Bu anatomik varyasyonlar nedeniyle süt dişlerinde kök kanal tedavisinin başarısı klinisyen, hasta ve teknik faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Coll ve Sadrian, 1996).

Geleneksel olarak süt dişlerinde kök kanal preparasyonu paslanmaz çelik manuel eğelerle gerçekleştirilmiştir. Ancak manuel aletlerle çalışma zaman alıcı, teknik duyarlılığı yüksek, çocuk hastalarda koltuk süresine bağlı davranış yönetimi sorunlarına neden olabilen bir yöntemdir (George ve ark., 2016). Bu sınırlılıklar, 2000'li yıllardan itibaren nikel titanyum (NiTi) döner eğelerin süt dişi kök kanal tedavisinde kullanılmasına yol açmıştır (Fumes ve ark., 2014).

Günümüzde süt dişi kök kanal tedavisinde yalnızca rotasyon hareketi yapan NiTi döner ege sistemleri değil, aynı zamanda resiprokasyon hareketi yapan NiTi sistemler de kullanılmaktadır ve çocuk hastalarda işlem süresini kısaltması önemli bir avantaj olarak değerlendirilmektedir (Fumes ve ark., 2014). Bu bağlamda, süt dişlerinde kök kanal preparasyonunun hangi yöntemle yapılacağı klinik başarı, işlem süresi, şekillendirme kalitesi ve hasta kooperasyonu açısından önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu bölümün amacı, süt dişi kök kanal tedavisinde kök kanal preparasyonuna ilişkin mevcut kanıtları özetleyerek rotasyon hareketi yapan NiTi döner ege sistemleri, resiprokasyon hareketi yapan NiTi döner ege sistemleri ve manuel ege sistemlerinin klinik etkinliklerini ve uygulanabilirliklerini değerlendirmektir.

Kök Kanal Tedavisinde Mekanik Preparasyonun Genel Prensipleri ve NiTi Döner Ege Sistemlerinin Yeri

Kök kanal sisteminin preparasyonu, tedavinin en kritik basamaklarından biri olarak kabul edilir. Bu tedavi sırasında vital ve nekrotik dokuların, enfekte dentinin uzaklaştırılması, irrigasyon ve ilaçların apikal bölgeye ulaşabileceği bir kanal şeklinin oluşturulması amaçlanır (Hülsmann ve ark., 2005; Ruddle, 2010). Bu şekilde oluşturulan konik kanal, daha sonra uygulanacak sızdırmaz bir kanal dolgusu ve iyi bir koronal restorasyon ile tekrarlayan enfeksiyonların önlenmesine katkıda bulunur (Hülsmann ve ark., 2005).

Geleneksel paslanmaz çelik el eğeleriyle yapılan preparasyon, özellikle eğri kanallarda düzleştirme, transportasyon, zipping ve perforasyon gibi iatrojenik hatalara daha yatkındır (Glickman ve Dumsha, 1997; Weine ve ark., 1975). NiTi eğeler düşük elastik modül sayesinde paslanmaz çeliğe göre 2-3 kat daha esnektir; bu özellik, eğri kök kanallarında kanalın orijinal eksenine daha iyi uyum, daha az düzleştirme ve daha merkezlenmiş preparasyon ile sonuçlanır (Bergmans ve ark., 2001).

NiTi döner ege sistemleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalar, genel olarak tüm NiTi döner eğelerin eğri kanallarda kabul edilebilir merkezlenme ve sınırlı düzleştirme ile çalışabildiğini göstermiştir (Hülsmann ve ark., 1999; Kosa ve ark., 1999; Samyn ve ark., 1996; Shadid ve ark., 1998). Bununla birlikte, hiçbir sistem için tamamen temizlenmiş kök kanalı bildirilmemiş, koronal üçlünden apikal üçlüye doğru kanal duvarı temizliğinin belirgin şekilde azaldığı vurgulanmıştır. Aktif kesici bıçak tasarımına sahip NiTi döner eğelerin, radyal alanlı tasarımlara göre kanal duvarı temizliği açısından daha avantajlı olduğu rapor edilmiştir (Hülsmann ve ark., 2005).

Yapılan çalışmalar, NiTi döner eğelerle genişletilen kanallarda kanal yüzeyinin yaklaşık %30-40'ının prepare edilmeden kaldığını ortaya koymuştur (Hübscher ve ark., 2003; Peters ve ark., 2001; Peters ve ark., 2003). Özellikle oval şekilli kök kanallarında da, bukkolingual uzantıların önemli kısmının preparasyonu yapılamamakta ve bu bölgelerde smear tabakası ve debris birikimi devam edebilmektedir (Rödig ve ark., 2002). Bu nedenle, mekanik preparasyonun tek başına kök kanal sistemini steril hale getirmediği, yalnızca bakteri yükünü anlamlı şekilde azalttığı, esas antimikrobiyal etkinin irrigasyon solüsyonları ve gerekirse intrakanal medikamentlerle elde edildiği vurgulanmaktadır (Hülsmann ve ark., 2005).

Apikal genişletme boyutu açısından iki temel yaklaşım tanımlanmaktadır: birincisi, "ilk sıkışan egeden sonra en az üç numara daha genişletme" gibi kurallara dayanan daha büyük apikal çap konsepti; ikincisi ise Schilder'in "apikali mümkün olduğunca küçük tutma" prensibine dayanan yaklaşımdır (Kuttler, 1955; LI, 1988; Ruddle, 2010; Schilder, 1974; Weine, 1982). Çalışmalar, daha büyük apikal preparasyonların irrigasyon ajanının apikal bölgeye penetrasyonunu artırarak daha fazla debris ve smear uzaklaştırabildiğini, dolayısıyla bakteriyel azalmayı artırabildiğini gösterse de, aşırı genişletmenin perforasyon ve yapısal zayıflama riskini artırabileceği ve uzun dönem tedavi başarısı ile apikal boyut arasında net bir ilişki kurulamamış olduğu belirtilmiştir (Abou-Rass ve Piccinino, 1982; Hülsmann ve ark., 2005; Ørstavik ve ark., 2004).

Güvenlik açısından, NiTi döner ege sistemleri üretici talimatlarına uygun kullanıldığında genel olarak düşük kırık ve perforasyon oranları ile güvenli sayılabileceği, özellikle "safety tip" tasarımına sahip uçların tercih edilmesinin perforasyon riskini azaltabileceği bildirilmektedir (Hülsmann ve ark., 2005).

Bununla birlikte, yüksek torklu motor kullanımı kırık oranlarını artırabildiğinden, NiTi döner ege sistemleri ile yapılan preparasyonda sabit devirli, düşük torklu ve tork-kontrollü endodontik motorların kullanılması önerilmektedir (Gambarini, 2000; Hülsmann ve ark., 2005).

Sonuç olarak, güncel kanıtlar NiTi döner eğelerin, paslanmaz çelik el eğelerine kıyasla daha iyi merkezlenmiş, daha az düzleştirilmiş ve daha hızlı bir preparasyon sağladığını, ancak her durumda önemli oranda prepare edilmemiş alan ve rezidüel smear/debris bıraktığını göstermektedir (Hülsmann ve ark., 2005). Bu nedenle, mekanik preparasyon; yeterli irrigasyon, uygun intrakanal medikamentler ve biyouyumlu, sızdırmaz bir kök kanal dolgusu ile birlikte düşünülen bütüncül bir kemomekanik hazırlık protokolünün bir parçası olarak ele alınmalı ve kullanılacak teknik ile master apikal boyut, her dişin kök kanal anatomisi ve klinik durumu dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir (Hülsmann ve ark., 2005).

Endodontik Motorların Mekanik Preparasyon Sürecindeki Rolü

Kök kanal preparasyonunun güvenliği ve etkinliği yalnızca kullanılan ege sistemine değil, aynı zamanda bu sistemleri çalıştıran endodontik motorların özelliklerine de bağlı hale gelmiştir (Altenburger ve ark., 2009; Christofzik ve ark., 2017; Gambarini ve ark., 2019). NiTi döner ege sistemlerinin geliştirilmesiyle paralel olarak endodontik motorlar da sürekli rotasyon, resiprokasyon ve adaptif hareket gibi farklı kinematik modlarla donatılmış, böylece kök kanal şekillendirme sürecinin daha kontrollü ve öngörülebilir olması hedeflenmiştir (Reynette ve ark., 2023).

Sürekli rotasyon modunda çalışan endodontik motorlarda, hız ve maksimum tork gibi sınırlı sayıda parametre bulunmakta ve bu parametrelerin klinik davranış üzerindeki etkisi motorlar arasında genellikle küçük farklılıklar göstermektedir (Reynette ve ark., 2023). Bu nedenle sürekli rotasyon sırasında motor kaynaklı mekanik farkların çoğu klinik olarak algılanamayacak düzeyde kalmaktadır (Reynette ve ark., 2023).

Resiprokasyon hareketi ise sürekli rotasyona kıyasla çok daha karmaşık bir kinematik yapı sergilemektedir. Bu hareket tipinde saat yönü ve tersine dönüş açıları, rotasyon hızı, ivmelenme, maksimum tork ve yön değişimleri arasındaki duraklama süreleri gibi çok sayıda parametre aynı anda rol oynamaktadır (Fidler, 2014; Irmak ve Orhan, 2018). Ayrıca, üretici firmalar tarafından bildirilen kinematik ayarlar ile motorların klinik kullanım sırasında fiilen ürettiği değerler arasında farklılıklar bulunabileceği belirtilmektedir (Irmak ve Orhan, 2018). Sonuç olarak, endodontik motorlar yalnızca eğeleri döndüren birer güç kaynağı değil, kök kanal preparasyonunda eğelerin mekanik davranışını doğrudan etkileyen aktif bileşenler olarak değerlendirilmelidir (Reynette ve ark., 2023).

Süt Dişı Kök Kanal Tedavisinde Preparasyonun Temel İlkeleri

Kök kanal tedavisi süt dişlerinde özellikle kök kanal morfolojisi nedeniyle güç ve zaman alıcı bir işlemdir; çünkü süt dişlerinin kök kanal şekli tedaviyi zorlaştırmaktadır ve ciddi pulpal tutulumu olan olgularda pulpektomi tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (George ve ark., 2016). Süt dişleri için pratik bir pulpektomi tekniğinde, kısa sürede tamamlanan işlem, etkili debris uzaklaştırılması, minimal komplikasyon ve dişin eksfoliyasyonuna kadar ağızda fonksiyonda tutulması hedeflenir (Kuo ve ark., 2006).

Kök kanallarının temizlenmesi ve şekillendirilmesinde temel amaç; yumuşak ve sert enfekte dokuların uzaklaştırılması, apikal üçlüye kadar irrigasyon için bir yol oluşturulması, preparasyon ve obtürasyon için yeterli alan sağlanması ve radiküler yapıların bütünlüğünün korunmasıdır. Bu nedenle kullanılan preparasyon tekniği, hem kanal şekillendirme etkinliğini hem de irrigasyon ve dolumun başarısını doğrudan etkiler (Berman ve Hargreaves, 2015; Yang ve ark., 1996).

Güncel literatür, süt dişlerinde kök kanal tedavisinin manuel veya mekanik sistemlerle, paslanmaz çelik ya da NiTi döner eğeler kullanılarak gerçekleştirilebileceğini; döner ege sistemlerinin klinik çalışma süresini azalttığını ve operatör yorgunluğunu düşürdüğünü, ayrıca farklı kinematikler ve ege tasarımları sayesinde dezenfeksiyon ve şekillendirme yeteneğinin geliştiğini göstermektedir (Barr ve ark., 2000; Jeevanandan ve Govindaraju, 2018; Mokhtari ve ark., 2017). Bununla birlikte, süt dişlerinde azalmış dentin duvar kalınlığı ve daha kısa kökler gibi ayırt edici anatomik özellikler, seçilecek preparasyon tekniğinin belirlenmesinde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (Barr ve ark., 2000; Daloğlu ve Güzel, 2017).

Süt Dişı Kök Kanal Tedavisinde Manuel Preparasyon

Süt dişlerinde kök kanal preparasyonu uzun yıllar boyunca paslanmaz çelik el eğeleri kullanılarak yapılmış ve bu yöntem süt dişı kök kanal tedavisinde geleneksel standart teknik olarak kabul edilmiştir. Manuel eğelerin kullanımında işlem süresinin uzun olması, teknik hassasiyet gerektirmesi ve özellikle çocuk hastalarda koltuk süresinin uzamasına bağlı kooperasyon güçlüğü yaratması en önemli sınırlılıklar olarak belirtilmektedir (George ve ark., 2016). Süt dişlerinin dar, eğimli ve çoğu zaman karmaşık kanal anatomisi nedeniyle manuel eğelerle çalışma sırasında iatrojenik hataların oluşma riski artmaktadır (Fumes ve ark., 2014). Bununla birlikte, literatürde manuel preparasyonun uygun teknikle yapıldığında kabul edilebilir düzeyde temizleme ve şekillendirme sağlayabildiği bilinmektedir. Birçok çalışmada manuel yöntemlerin özellikle zaman yönetimi ve operatör yorgunluğu açısından dezavantajlı olduğu, klinik koşullarda çocuk hastaların kooperasyonunun sınırlı olması nedeniyle tedavi sürecini zorlaştırdığı vurgulanmıştır (Fumes ve ark., 2014). Buna rağmen, manuel eğeler hala süt dişlerinde pulpektomi uygulamalarında yaygın biçimde kullanılmakta ve

mekanize sistemlerin bulunmadığı klinik ortamlarda güvenilir bir alternatif olmaya devam etmektedir.

Süt Dişi Kök Kanal Tedavisinde Rotasyon ve Resiprokasyon Hareketi Yapan NiTi Döner Eğe Sistemleri ile Preparasyon

NiTi döner eğe sistemleri, süt dişi kök kanal tedavisinde preparasyon sürecini hızlandırması, daha iyi merkezleme sağlaması ve iatrojenik hataları azaltması nedeniyle son yıllarda yaygın biçimde kullanılmaya başlanmıştır (Fuks ve ark., 2010; Musale ve Mujawar, 2014). NiTi döner eğe sistemleri ilk olarak daimi dişler için geliştirilmiş olsa da, bu sistemlerin süt dişlerinde kullanımının maliyet-etkin, hızlı ve öngörülebilir dolum sağladığı gösterilmiştir (Barr ve ark., 2000). NiTi döner eğelerin yüksek fleksibilitesi, özellikle süt dişlerinin dar ve eğimli kanallarında orijinal kanal yolunu daha iyi takip etmeyi mümkün kılarak komplikasyon görülme riskini azaltmaktadır (Hülsmann ve ark., 2003; Sonntag ve ark., 2003). Literatürde pek çok çalışma, NiTi döner eğe sistemlerinin manuel preparasyona göre daha hızlı olduğunu bildirilmiştir (Nagaratna ve ark., 2006). Yapılan *in vitro* karşılaştırmalarda, NiTi döner eğe sistemlerinin kanal temizliği ve şekillendirme başarısının genellikle manuel eğelerden üstün veya en az eşdeğer olduğu gösterilmiştir (Panchal ve ark., 2019). NiTi döner eğe sistemlerinin süt dişi kök kanal tedavisindeki başarısı; daha hızlı çalışma, daha iyi şekillendirme, daha iyi temizleme ve daha düşük komplikasyon riski gibi avantajlara dayanmaktadır. Bununla birlikte, eğe kırılması riski, kanal köklerinin fizyolojik rezorpsiyon sürecindeki değişiklikler ve fazla dentin kaldırılmasının olası zararları, bu teknik uygulanırken dikkat edilmesi gereken sınırlılıklar olarak değerlendirilmelidir.

NiTi döner eğe sistemleri ile preparasyonun hem deneyimli hem de deneyimsiz operatörler için manuel yönteme göre belirgin avantajlar sunduğu birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (Nagaratna ve ark., 2006). Farklı tasarımlara sahip çok sayıda NiTi döner eğe sistemleri bulunmaktadır ve üreticiler bu sistemlerin kanal preparasyonunda temizleme etkinliği, basitleştirilmiş klinik prosedürler ve özellikle çocuklar için önemli olan işlem süresinin kısalması gibi avantajlarını vurgulamaktadır (Bergmans ve ark., 2003). Süt molarların düzensiz kanal duvarları NiTi döner eğelerle etkili bir şekilde temizlenebilmekte; eğelerin saat yönündeki rotasyonu, pulpa dokusu ve dentini kanal dışına doğru çekerek uzaklaştırmaktadır. NiTi döner eğeler elastik bellekleri sayesinde ön eğime ihtiyaç duymamakta, motorla aktive edilerek kök kanalları yüksek hızda şekillendirebilmektedir (Kosa ve ark., 1999). NiTi döner eğe sistemlerinin kullanılması, özellikle pulpal tabakası ince olan süt molarlarda, kanal ağzı üzerindeki dentin duvarını kaldırmak için Gates-Glidden frez veya rond frez kullanımını azaltarak pulpal taban perforasyonu ya da iç kök yapısının aşırı uzaklaştırılması riskini düşürmektedir (Ruddle, 2005).

Resiprokasyon hareketi yapan NiTi döner eğe sistemleri, sürekli rotasyona kıyasla ileri-geri yönlü özel bir hareket paterni ile çalıştığı mekanize preparasyon yöntemleridir (Franco ve ark., 2011; Paqué ve ark., 2011). Süt dişlerinde resiprokasyon hareketi yapan NiTi döner eğe sistemlerinin kullanımı üzerine yapılan çalışmalar, bu sistemlerin hızlı preparasyon sağlaması ve klinik çalışma süresini kayda değer biçimde azaltması nedeniyle çocuk hastalarda önemli avantaj sunduğunu göstermektedir (Wycoff ve Berzins, 2012).

Resiprokasyon hareketi sırasında saat yönünün tersine yapılan rotasyon dentini keserken, bunu izleyen saat yönündeki ters hareket eğeyi kanal duvarından serbestleştirmektedir (Robinson ve ark., 2013). Ayrıca, eğelerin karakteristik bıçak tasarımı operatörün düşük preparasyon kuvveti uygulamasına imkan tanırken, iatrojenik hata riskini de azaltmaktadır (Gambarini ve ark., 2012; Wycoff ve Berzins, 2012). Resiprokasyon hareketi yapan NiTi döner eğe sistemlerinin, süt molarların eğri kök kanallarının preparasyonu için uygulanabilir olduğu bildirilmiştir. Resiprokasyon hareketin kullanılması, preparasyon süresini azaltmakta, prosedürü basitleştirmekte ve sürekli rotasyonla karşılaştırılabilir şekillendirme yeteneğini korurken hasta kooperasyonunu artırmaktadır (Wycoff ve Berzins, 2012).

Sonuç

Süt dişlerinde kök kanal preparasyonu, süt dişlerinin kendine özgü anatomik özellikleri, fizyolojik kök rezorpsiyonu ve çocuk hastalarda sınırlı kooperasyon gibi faktörler nedeniyle özel bir yaklaşım gerektirmektedir. Literatür, paslanmaz çelik manuel eğelerin geleneksel kullanımına karşın, rotasyon hareketi yapan NiTi döner eğe sistemleri ve resiprokasyon hareketi yapan NiTi döner eğe sistemlerinin daha iyi merkezlenmiş preparasyon, daha kısa işlem süresi ve operatör yorgunluğunun azalması gibi avantajlar sunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, hangi sistem kullanılırsa kullanılsın, kök kanal duvarlarının tamamının preparasyonunun yapılamadığı ve mekanik preparasyonun tek başına yeterli bir dezenfeksiyon sağlayamadığı da açıkça ortaya konulmuştur. NiTi döner eğe sistemleri, özellikle işlem süresini kısaltmaları ve şekillendirme etkinlikleri nedeniyle süt dişi kök kanal tedavisinde önemli avantajlar sunsa da, aşırı dentin uzaklaştırılması, eğe kırılması riski ve endodontik motor-eğе uyumu gibi faktörler dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle kullanılacak preparasyon tekniği, endodontik motor ayarları ve master apikal preparasyon boyutu; her süt dişinin kanal anatomisi ve klinik gereksinimleri doğrultusunda bireyselleştirilmeli, tedavi planlaması bu çok yönlü değerlendirme temelinde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abou-Rass, M., & Piccinino, M. V. (1982). The effectiveness of four clinical irrigation methods on the removal of root canal debris. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 54(3), 323-328.
- Altenburger, M., Cenik, Y., Schirrmeister, J., Wrbas, K. T., & Hellwig, E. (2009). Combination of apex locator and endodontic motor for continuous length control during root canal treatment. *International Endodontic Journal*, 42(4), 368-374.
- Barr, E. S., Kleier, D. J., & Barr, N. V. (2000). Use of nickel-titanium rotary files for root canal preparation in primary teeth. *Pediatric Dentistry*, 22(1), 77-77.
- Bergmans, L., Van Cleynenbreugel, J., Beullens, M., Wevers, M., Van Meerbeek, B., & Lambrechts, P. (2003). Progressive versus constant tapered shaft design using NiTi rotary instruments. *International Endodontic Journal*, 36(4).
- Bergmans, L., Van Cleynenbreugel, J., Wevers, M., & Lambrechts, P. (2001). Mechanical root canal preparation with NiTi rotary instruments: rationale, performance and safety. *American Journal of Dentistry*, 14(5), 324-333.
- Berman, L. H., & Hargreaves, K. M. (2015). Cohen's pathways of the pulp expert consult: *Elsevier Health Sciences*.
- Christofzik, D. W., Bartols, A., Khaled, M., Größner-Schreiber, B., & Dörfer, C. E. (2017). The accuracy of the auto-stop function of different endodontic devices in detecting the apical constriction. *BMC Oral Health*, 17(1), 141.
- Cohen, S., & Burns, R. (2002). Pathways of the pulp 8th ed. *St Louis Mosby*, 2, 242-252.
- Coll, J., & Sadrian, R. (1996). Predicting pulpectomy success and its relationship to exfoliation and succedaneous dentition. *Pediatric Dentistry*, 18, 57-63.
- Coll, J. A., Vargas, K., Marghalani, A. A., Chen, C.-Y., AlShamali, S., Dhar, V., & Crystal, Y. O. (2020). A systematic review and meta-analysis of nonvital pulp therapy for primary teeth. *Pediatric Dentistry*, 42(4), 256-461.
- Daloğlu, M., & Güzel, K. G. U. (2017). Root canal treatment for deciduous teeth: a review. *Meandros Medical and Dental Journal*, 18(2), 80-85.
- Fidler, A. (2014). Kinematics of 2 reciprocating endodontic motors: the difference between actual and set values. *Journal of Endodontics*, 40(7), 990-994.
- Franco, V., Fabiani, C., Taschieri, S., Malentacca, A., Bortolin, M., & Del Fabbro, M. (2011). Investigation on the shaping ability of nickel-titanium files when used with a reciprocating motion. *Journal of Endodontics*, 37(10), 1398-1401.
- Fuks, A. B., Guelmann, M., & Kupietzky, A. (2010). Current developments in pulp therapy for primary teeth. *Endodontic Topics*, 23(1), 50-72.

- Fumes, A., Sousa-Neto, M. D. d., Leoni, G., Versiani, M., Da Silva, L., Da Silva, R., & Consolaro, A. (2014). Root canal morphology of primary molars: a micro-computed tomography study. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 15(5), 317-326.
- Gambarini, G. (2000). Rationale for the use of low-torque endodontic motors in root canal instrumentation. *Dental Traumatology*, 16(3), 95-100.
- Gambarini, G., Gergi, R., Naaman, A., Osta, N., & Al Sudani, D. (2012). Cyclic fatigue analysis of twisted file rotary NiTi instruments used in reciprocating motion. *International Endodontic Journal*, 45(9), 802-806.
- Gambarini, G., Piasecki, L., Miccoli, G., Gaimari, G., Di Giorgio, R., Di Nardo, D., . . . Testarelli, L. (2019). Classification and cyclic fatigue evaluation of new kinematics for endodontic instruments. *Australian Endodontic Journal*, 45(2), 154-162.
- George, S., Anandaraj, S., Issac, J. S., John, S. A., & Harris, A. (2016). Rotary endodontics in primary teeth—A review. *The Saudi Dental Journal*, 28(1), 12-17.
- Glickman, G., & Dumsha, T. (1997). Problems in canal cleaning and shaping, Problem solving in endodontics. *Mosby, St Louis*, 3, 91-122.
- Hübscher, W., Barbakow, F., & Peters, O. A. (2003). Root-canal preparation with FlexMaster: canal shapes analysed by micro-computed tomography. *International Endodontic Journal*, 36(11), 740-747.
- Hülsmann, M., Gambal, A., & Bahr, R. (1999). An evaluation of root canal preparation with the automated Excalibur endodontic handpiece. *Clinical Oral Investigations*, 3(2), 70-78.
- Hülsmann, M., Gressmann, G., & Schäfers, F. (2003). A comparative study of root canal preparation using FlexMaster and HERO 642 rotary Ni–Ti instruments. *International Endodontic Journal*, 36(5), 358-366.
- Hülsmann, M., Peters, O. A., & Dummer, P. M. (2005). Mechanical preparation of root canals: shaping goals, techniques and means. *Endodontic Topics*, 10(1), 30-76.
- Irmak, Ö., & Orhan, E. O. (2018). Kinematic analysis of new and used reciprocating endodontic motors in 2 different modes. *The International Journal of Artificial Organs*, 41(1), 17-22.
- Jeevanandan, G., & Govindaraju, L. (2018). Clinical comparison of Kedo-S paediatric rotary files vs manual instrumentation for root canal preparation in primary molars: a double blinded randomised clinical trial. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 19(4), 273-278.

- Kosa, D. A., Marshall, G., & Baumgartner, J. C. (1999). An analysis of canal centering using mechanical instrumentation techniques. *Journal of Endodontics*, 25(6), 441-445.
- Kuo, C.-I., Wang, Y.-L., Chang, H.-H., Huang, G.-F., Lin, C.-P., Li, U.-M., & Guo, M.-K. (2006). Application of Ni-Ti rotary files for pulpectomy in primary molars. *Journal of Dental Sciences*, 1(1), 10-15.
- Kuttler, Y. (1955). Microscopic investigation of root apexes. *The Journal of the American Dental Association*, 50(5), 544-552.
- LI, G. (1988). Olivet S, Del-Rio CE Endodontic practice. In: *Philadelphia: Lea & Fabiger*.
- Mokhtari, N., Shirazi, A.-S., & Ebrahimi, M. (2017). A smart rotary technique versus conventional pulpectomy for primary teeth: A randomized controlled clinical study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(11), e1292.
- Musale, P., & Mujawar, S. (2014). Evaluation of the efficacy of rotary vs. hand files in root canal preparation of primary teeth in vitro using CBCT. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 15(2), 113-120.
- Nagaratna, P., Shashikiran, N., & Subbareddy, V. (2006). In vitro comparison of NiTi rotary instruments and stainless steel hand instruments in root canal preparations of primary and permanent molar. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 24(4), 186-191.
- Ørstavik, D., Qvist, V., & Stoltze, K. (2004). A multivariate analysis of the outcome of endodontic treatment. *European Journal of Oral Sciences*, 112(3), 224-230.
- Panchal, V., Jeevanandan, G., & Erulappan, S. M. (2019). Comparison between the effectiveness of rotary and manual instrumentation in primary teeth: a systematic review. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 12(4), 340.
- Paqué, F., Zehnder, M., & De-Deus, G. (2011). Microtomography-based comparison of reciprocating single-file F2 ProTaper technique versus rotary full sequence. *Journal of Endodontics*, 37(10), 1394-1397.
- Peters, O. A., Laib, A., Göhring, T. N., & Barbakow, F. (2001). Changes in root canal geometry after preparation assessed by high-resolution computed tomography. *Journal of Endodontics*, 27(1), 1-6.
- Peters, O. A., Peters, C. I., Schonenberger, K., & Barbakow, F. (2003). ProTaper rotary root canal preparation: effects of canal anatomy on final shape analysed by micro CT. *International Endodontic Journal*, 36(2), 86-92.
- Reynette, C., Giess, R., Davril, J., Martrette, J.-M., Mortier, É., Balthazard, R., & Vincent, M. (2023). Influence of endodontic motors on the behaviour of root

- canal shaping instruments: an in vitro comparative study. *British Dental Journal*, 9(1), 51.
- Robinson, J. P., Lumley, P. J., Cooper, P. R., Grover, L. M., & Walmsley, A. D. (2013). Reciprocating root canal technique induces greater debris accumulation than a continuous rotary technique as assessed by 3-dimensional micro-computed tomography. *Journal of Endodontics*, 39(8), 1067-1070.
- Rödig, T., Hülsmann, M., Mühge, M., & Schäfers, F. (2002). Quality of preparation of oval distal root canals in mandibular molars using nickel-titanium instruments. *International Endodontic Journal*, 35(11).
- Ruddle, C. J. (2005). The protaper technique. *Endodontic Topics*, 10(1), 187-190.
- Ruddle, C. J. (2010). Cleaning and shaping the root canal system. *Pathways of the Pulp*, 231-292.
- Samyn, J. A., Nicholls, J. I., & Steiner, J. C. (1996). Comparison of stainless steel and nickel-titanium instruments in molar root canal preparation. *Journal of Endodontics*, 22(4), 177-181.
- Schilder, H. (1974). Cleaning and shaping the root canal. *Dental Clinics of North America*, 18(2), 269-296.
- Shadid, D. B., Nicholls, J. I., & Steiner, J. C. (1998). A comparison of curved canal transportation with balanced force versus Lightspeed. *Journal of Endodontics*, 24(10), 651-654.
- Sonntag, D., Delschen, S., & Stachniss, V. (2003). Root-canal shaping with manual and rotary Ni-Ti files performed by students. *International Endodontic Journal*, 36(11), 715-723.
- Subcommittee, A. A. o. P. D. C. A. C.-P. T., & Affairs, A. A. o. P. D. C. o. C. (2005). Guideline on pulp therapy for primary and young permanent teeth. *Pediatric Dentistry*, 27(7 Suppl), 130-134.
- Weine, F. (1982). Endodontic therapy, 3rd edn; St. Louis: Mosby.
- Weine, F. S., Kelly, R. F., & Lio, P. J. (1975). The effect of preparation procedures on original canal shape and on apical foramen shape. *Journal of Endodontics*, 1(8), 255-262.
- Wycoff, R. C., & Berzins, D. W. (2012). An in vitro comparison of torsional stress properties of three different rotary nickel-titanium files with a similar cross-sectional design. *Journal of Endodontics*, 38(8), 1118-1120.
- Yang, S.-F., Rivera, E. M., Walton, R. E., & Baumgardner, K. R. (1996). Canal debridement: effectiveness of sodium hypochlorite and calcium hydroxide as medicaments. *Journal of Endodontics*, 22(10), 521-525.

BÖLÜM 69

Doğum Ağrısının Yönetiminde Nonfarmakolojik Yöntemler: Gevşeme Yöntemleri ve Bitkisel Tedaviler

Serap Kırıcı¹

¹ Öğr. Gör. Dr., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0002-7965-5442

Giriş

Doğum ağrısının kontrol edilmesinde nonfarmakolojik yöntemler, eski dönemlerden beri kullanılmaktadır ve kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Çünkü doğum ağrısının yönetiminde kullanılan nonfarmakolojik yöntemler düşük maliyetli, olumsuz etkileri olmayan ya da aza olan, kolay uygulanabilen, kabul edilebilirliği yüksek, standart ilaç tedavisine yardım eden, gebenin doğumuna aktif katılımını sağlayan, süreci doğrudan gebenin yürütmesine olanak veren uygulamalardır. Bu nedenlerden dolayı sağlık profesyonelleri tarafından gün geçtikçe bu yöntemlere ilgi artmakla birlikte uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Gevşeme Yöntemleri

Biofeedback

Biofeedback'te ana ilke; yaşanan fizyolojik olaylar hakkında bilgi verilmesidir. Kontraksiyonlar, servikal dilatasyon, kan basıncı vb. fizyolojik değişikliklere yönelik verilen bilgi, ağrı esnasında kadından geri istenir. Bu sayede kadının bedenine yönelttiği bilgi dikkati farklı bir yöne çekerek ağrının daha az hissedilmesini sağlar (3). Cochrane'de yayınlanan bir metaanalize göre biofeedback'in doğum sırasında ağrının yönetimine ilişkin olumlu sonuçları olmasına rağmen doğum ağrısı yönetiminde yeterli kanıt olmadığı belirtilmektedir (1).

Hipnoterapi

Hipnoterapiyle doğum eyleminde, kadınlar korkularını kontrol etmeye ve gevşemeye çalışırlar. Bu metot, kişinin kendi kendine hipnoz ve hipnoz sonrası telkin yolu ile ağrının algılanmasında farklılığa katkı sağlar. Gebenin ağrı sırasında kendisini güvenli bir ortamda hayal etmesi, ağrı duyusunu kontrol etmesini sağlar. Gebe eylem başladığında trans halindedir, ancak uyumaz. Bu durum doğumun tamamlanmasına kadar sürer. Başarılı vakalarda, gevşeme tam anlamı ile sağlanabilir. Doğum ağrısının azaltılmasında etkin olan farmakolojik ajan ve ekipman gerektirmeyen, fetüs ve yeni doğana olumsuz etkisi olmayan bir yöntemdir. Yaygın bir şekilde kullanılmamasının sebebi; hamileliğin son aylarında gebe ile eğitim toplantıları gerektirmesi, zaman, bir hipnotiste ihtiyaç olması ve etkisinin genelleştirilememesidir (2).

Müzik

Çalışmalar müziğin kronik ağrılı hastalıklar, doğum ağrısı, kanser ağrısı, abdominal cerrahi hastalarında ağrı, postoperatif ağrının azaltılmasında etkili olduğunu göstermektedir. Kapı kontrol teorisi ile analjezik etkisi açıklanan müziğin, insanlarda rahatlatma hissi oluşturarak ya da dikkati başka yöne çekerek etkili olduğu düşünülmektedir. Araştırmacılara göre müziğin hipnoz ile kullanılması ağrının kontrolündeki etkiyi artırmaktadır. Bireyin aktif olarak

katıldığı bir tekniktir. Teorik olarak doğumda müzik kullanımı; annenin güven duymasına, cesaret kazanmasına, kaygısının azalmasına ve ağrı ile baş etmesine yardımcı olup anne bebek ilişkisini güçlendirmektedir (3).

Doğum topu egzersizi

Doğum topu gebelerin anatomik özelliklerine göre tasarlanmış, yer fıstığı şeklinde plates topunun yapısal özelliklerine benzeyen bir toptur. Gebe anatomisine uygun yapısı kullanılabilirliğini ve etkinliğini artırmaktadır. Doğum eylemi sırasında bu top yardımıyla gevşemeyi ve rahatlamayı sağlayacak egzersizler yapılabilir. Yapılan bir çalışmada doğum topu egzersizinin doğum ağrısını azaltmada etkili bir araç olabileceği belirtilmiştir. Ancak yeni bir uygulama olduğu için çalışma sonuçları ile desteklenmesi gerekir (1).

Yoga

Doğum eyleminde kullanılan ve Hindistan tabanlı bir uygulama olan yogada temel amaç bedenin ve aklın kontrolünü sağlamaktır. Yoganın gebelikte ve doğum eyleminde kullanılma ya en uygun olan tipi Enerji Yogası'dır. Enerji yogası ile özel nefes alma yöntemleri eşliğinde rahatlama ve bilinç yükseltme sağlanmaktadır. Bu teknik kan dolaşımını destekler, kasları gevşetir ve doğru nefes alma tekniklerinin kullanılması aracılığıyla annenin ve fetüsün oksijenlenmesini sağlar (2).

Bitkisel Tedaviler

Fitoterapi

Fitoterapi tıbbi bitkilerle tedavi anlamına gelmektedir. Bitkilerin yaprakları, kökleri, tohumları vb. kullanılarak demleme, oral olarak tüketme, inhale etme yoluyla kullanılmaktadır. Tıbbi olarak tedavi edici özelliği olan bitkiler kullanılmaktadır. Litaretürde doğumda kullanılan bitkilerin çoğunlukla doğumu kolaylaştırdığı dolaylı olarak da ağrı hissini azalttığı düşünülmektedir. Doğumda susam, Meryem ana eli otu, badem, karanfil, ayva, defne, ısırgan otu, nane gibi bitkiler kullanılmaktadır (1).

Homeopati

Homeopati benzeri benzer üzerinde tedavi etmek üzerinde çalışır. Homeopati bitkilerden, minerallerden ve diğer doğal maddelerden küçük ve yüksek oranda seyretilmiş miktarlardan oluşan tamamen doğal ilaçlarla yapılan bir uygulamadır. Tedavinin prensibi, homeopatik maddelerin vücuttaki fizyolojik işlevleri uyarması ile mevcut semptomların giderilmesidir. Doğum ağrısı için kullanılan homeopatik ilaçlar, deneyimlenen ağrı türüne ve kadının deneyimlediği, algıladığı duygulara göre verilir. Homeopati ilaçlarının kadının gevşemesine yardımcı olabileceği, hissettiği ağrıyı hafifletebileceği ve duygusal olarak iyilik hali sağlayabileceği belirtilmektedir (1).

Sonuç

Doğum eyleminde önemli rolleri olan sağlık profesyonellerinin nonfarmakolojik yöntemlere yönelik daha fazla bilgilendirilmesi, annelerin doğumda nonfarmakolojik yöntemleri kullanmaları için cesaretlendirilmeleri ve annelere danışmanlık verilmesi, bu yöntemlere yönelik daha fazla araştırmaların yapılması oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. Yeşilçiçek Çalık, K., & Coşar Çetin, F. (2018). Doğum eyleminde ağrı yönetimi (farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler, In: R. Hübek Akarsu (Ed.), *Normal doğum ve sonrası dönem*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
2. Şentürk Erenel, A., & Vural, G. (2020). *Hemşireler ve ebeler için perinatal bakım*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
3. Güner Özçerezci, Ö., & Kavlak, O. (2016). Perinatoloji ve bakım. In: Ü. Sevil, & G. Ertem (Eds.), *Doğum* (I.Baskı, ss: 299-372). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.

BÖLÜM 70

Menopoz Döneminde Yaşanan Cinsel Sorunlar

Serap Kırıcı¹

¹ Öğr. Gör. Dr., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0002-7965-5442

Giriş

Cinsellik yaşam kalitesinin önemli bir boyutu olup, menopoz döneminde de cinsellik sürdürülmektedir. Cinsel yanıt ve cinsel aktivite prevalansı yaşla birlikte azalmakta ve kadınlar daha fazla etkilenmektedir. Kadın yaşam süresinin uzamasıyla birlikte, yaşam süresinin üçte biri menopoz döneminde geçmektedir. Menopozal semptomların ve cinsel sorunların temel nedeni östrojen eksikliğidir. Menopozda östrojen seviyesinin azalması ve androjenlerde yaşa bağlı düşüş ile bazı cinsel sorunlar gelişebilmektedir. Bu sorunlar uyarılma/ilgi bozukluğu, orgazm (cinsel doyum) bozuklukları ve disparoni (ağrılı cinsel ilişki) şeklinde sıralanmaktadır (1).

Cinsel uyarılma/ilgi bozukluğu

Cinsel uyarılma/cinsel ilginin azalması veya yokluğu, cinsel düşüncelerin ve fantezilerin olmayışı, uyarılmış hale gelmek için çaba göstermemek şeklinde tanımlanmaktadır (2).

Görülme sıklığı

Menopoz döneminde kadınların %34'ünde cinsel istekte, %54'ünde cinsel ilgide azalma olduğu saptanmıştır (3).

Etiyolojik faktörler

Cinsel uyarılma/cinsel ilgi bozukluklarının etiyolojisinde genetik yatkınlık dahil çok sayıda bilişsel, biyolojik, sosyal ve emosyonel etmenler rol oynamaktadır (2). Cinsel uyarılma/cinsel ilgi bozukluklarına; vajinal kuruluk, disparoni ve somatik değişiklikler, vasküler ve ürogenital sistem değişiklikleri, osteoporoz, uyku bozuklukları, beden imajındaki değişim, genel ve ruhsal sağlığın algılanmasındaki değişiklikler, eşin cinsel aktiviteye yanıt vermeme durumu gibi faktörler neden olmaktadır (2, 4). Ayrıca bu dönemde hipertansiyon, kardiyak rahatsızlıklar, psikolojik bozukluklar gibi kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da kadında Cinsel uyarılma/cinsel ilgide azalmaya ve cinsel disfonksiyona yol açabilmektedir (2).

Tanı

Cinsel istek Bozukluğu tanısı şikâyet “yineleyici ve sürekli” olduğunda konulmalıdır. Kadın ve eşinden cinsel yaşama ilişkin ayrıntılı öykü alınması tanı açısından önemlidir. Eşlerin bireysel tepkileri, ortak hayatları, iletişimleri ve ilişkileri incelenmelidir. Eşlerin cinsel düşünceleri, fantezileri cinsel aktivite sıklığı, cinsel aktivite sırasında yaşadığı ve yaşamak istemediği durumlar sorgulanır. Ayrıca eşlerin birbirine olan yakınlığı gözlemlenmelidir. Böylece cinsel ve cinsel olmayan parametreler değerlendirilebilir. Bunun yanında aile içinde yaşanan olumsuz dinamikler, cinsel yakınlığa aykırı davranışlarda eşlerin duygusal durumunu ve cinsel yaşamını olumsuz etkiler (2,5).

Orgazm (cinsel doyum) Bozukluğu

Orgazm (cinsel doyum) bozukluğu, DMS-V'e göre cinsel etkinlikte gecikme, orgazmda belirgin gecikme veya orgazmın hiç olmaması ya da orgazmın düşük yoğunlukta olması şeklindedir. Orgazm bozukluğu eşle ilişkide bozulma, stres ve kaygıya neden olmaktadır (2).

Görölme sıklığı

Menopoz sonrası orgazm sorunu gelişme oranı kadından kadına farklılık göstermekle birlikte sıklıkla %5-20 arasındadır (6).

Etiyolojik faktörler

Menopozla birlikte kadınlarda orgazm bozukluğu pek çok faktöre bağılı olarak gelişebilmektedir. Bu faktörler ; hormon eksikliğine bağılı vajenin penisi kavrama yeteneğinde azalma, vajen elastikiyetini kaybetmesi, eşte cinsel işlev bozukluklarının bulunması, çifteler arasında cinsel sevişme süresinin kısa olması, cinsel isteksizlik, cinsel kimlik algısında bozulma, beden imajında bozulma, cinsel isteksizlik veya cinsellik hakkındaki yanlış bilgiler, dini inançlar, kaygı depresyon, eşin ölümünden sonrasında yeni cinsel partnerle ilişki yaşamının yarattığı suçluluk-utanma hissi, önceden var olan cinsellikten zevk alamama duygusu ve kronik hastalıklar şeklinde sıralanabilir (2,4).

Tanı

Orgazm bozukluğunun tanılanması için orgazmda gecikme, seyreklik, yokluk ve orgazmik hislerin yoğunluğunda önemli ölçüde azalma, semptomlardan en az birinin varlığı ve bunun altı ay sürmesi, kişide bu durumun belirgin sıkıntıya sebep olması ve başka bir patolojik durum ile açıklanamıyor olmasıdır. Orgazm bozukluğunun sistematik değeriendirilmesi, tıbbi, psikolojik, ilişkisel ve sosyal hikâyenin ayrıntılı incelenmesi ile yapılmalıdır. Eşlerin ilişkilerini ve iletişimlerinin ayrıntılı incelenmesi önemlidir (2).

Disparoni (Ağırlı cinsel ilişki)

Disparoni DSM-V'e göre, vajinusmus ve lubrikasyon azalmasına bağılı olmaksızın tekrarlayıcı ve kalıcı şekilde cinsel ilişki sırasında ağrı olarak tanımlanmaktadır. Disparoni eşlerin cinsel yaşamına önemli derecede zarar vermektedir (2).

Görölme sıklığı

Menopoz sonrası kadınların %41'inde disparoni sorunu gelişebilmektedir (7).

Etiyolojik faktörler

Menopozda östrojen hormonunun yetersizliğine bağlı olarak gelişen vajinal atrofi, pelvik tabanda gevşeme, vajinal lubrikasyonda azalma, ürogenital enfeksiyonlar, artrit ve ortopedik problemler, hemoroid ve pelvik tümörler, suçluluk hissi, depresyon, idrar kaçırma korkusu ve cinsel travmalar dispareniye neden olabilmektedir (7).

Tanı

Değerlendirmede sistemik yaklaşım önemlidir. Bu aşamada ilk yaklaşım ağrının değerlendirilmesidir. Cinsel ilişki esnasında ağrıyan bölgenin tam olarak belirlenmesi, başvuran tarafından ağrının tipi ve şiddetinin tanımlanması, ağrının penetrasyondan önce mi sonra mı geliştiği, ağrının süresi, arada mı yoksa sürekli mi meydana geldiği, cinsel uyarın olmadan ağrının hissedilip hissedilmediği, cinsel ilişki esnasında ağrıyı ne zaman hissettiği değerlendirilmelidir. Bunların yanında ağrının çiftlerin cinsel yaşamına etkisi araştırılmalıdır (2).

Cinsel sorunlara yönelik tedavi seçeneği Tablo 1’de verilmiştir (8).

Tablo 1. Cinsel sorunlar ve tedavi seçenekleri-1

Sorun	Tedavi seçenekleri
Düşük libido/düşük cinsel istek	• İlişkinin gözden geçirilmesi • Cinsel isteği azaltabilecek ilaçların (bazı antidepresan veya hipertansiyon ilaçları vb.) belirlenmesi, doz azaltılması veya alternatif tedaviler hakkında hekime danışılması • Hekim önerisinde cinsel isteği artırabilecek ilaçların kullanılması • Cinsel terapi /danışmanlık verilmesi • Rahatlatıcı fiziksel ve zihinsel faaliyetlerin önlenmesi

Tablo 1. Cinsel sorunlar ve tedavi seçenekleri-2

Vajinal kuruluk/atrofi	• Vajinal konjesyonu artırmak için düzenli cinsel aktivite veya uyarılmanın yaşanması • Cinsel ilişki öncesi ve esnasında vajinal kurulukta azalma için su bazlı kayganlaştırıcılar ve nemlendiriciler kullanılması • Hekim önerisinde krem, halka veya vajinal tablet formunda düşük doz vajinal östrojen tedavisinin uygulanması • Oral tablet veya trans dermal bant gibi yüksek doz hormon tedavisi uygulanması

Uyarılma zorlukları	• Vajinal kuruluk/atrofi için tropikal tedaviler uygulanması • Klitoral uyarımı sağlamak için vibratör veya diğer mekanik cihazların kullanılması • Cinsel terapi/danışmanlık verilmesi • Hekim önerisinde cinsel uyarılmayı artırabilecek ilaçların kullanılması • Rahatlatıcı fiziksel ve zihinsel faaliyetlerin önerilmesi
Orgazm güçlükleri	• Cinsel terapi/danışmanlık verilmesi • Rahatlatıcı fiziksel ve zihinsel faaliyetlerin önerilmesi
Disparoni	• Ağrının kaynağına bağlı olarak tedavi planlanır. Vajinal nemlendirici, kayganlaştırıcı, vajinal östrojen, vajinal dilatör, pelvik taban fizik tedavisi, kegel egzersizleri önerilmesi. • Semptomlara özgü vajinal enflamasyon için steroid kremleri, antibiyotik krem veya vajinal enfeksiyon için hekimin önerdiği ilaçların kullanılması • Cinsel terapi/danışmanlık verilmesi • Rahatlatıcı fiziksel ve zihinsel faaliyetlerin önerilmesi

SONUÇ

Menopozal döneme geçiş ile dolaşımdaki östrojen, androjen seviyesinin azalması ve vulvovajinal atrofi genitoüriner semptom, uyarılma/ilgi bozukluğu, orgazm (cinsel doyum) bozuklukları ve disparoni (ağrılı cinsel ilişki) sorunlarına neden olmaktadır. Sağlık profesyonelleri menopoz dönemindeki kadının sağlığını değerlendirilirken menopoz döneminde gelişebilecek semptom ve sorunlara yönelik olarak duyarlı olmaları önemlidir. Cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde danışmanlık, cinsel terapi, psikoterapi ve farmakoterapi seçeneklerini içeren multidisipliner yaklaşım gereklidir.

KAYNAKLAR

- Aslan, E., & Malak, A. (2022). Menopozal dönem ve cinsellik (kültür, yaşam kalitesi, evlilik uyumu). In: N. Kızılkaya Beji, & D. Yüksel Koçak (Eds.), *Her yönüyle menopoz* (ss:153-162). Antalya: Nobel Kitabevi.
- Bilge, Ç., & Söğüt, K. (2023). Menopozda cinsel sağlık danışmanlığı ve destek programı. In: N. Hotun Şahin, & M.M. Kaydırak (Eds.), *Menopoz bakım tedavi ve destekleyici uygulamalar* (ss:311-330). Ankara: Atlas Akademik Yayıncılık.
- Çıtak, G., & Bekâr, M. (2021). Menopozal dönemde kadının cinsel yaşamını etkileyen faktörler: güncel durum. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 55-60.
- Aktaş, D. (2023). Menopoz ve cinsellik, cinsel sorunların yönetiminde hemşirelik yaklaşımları. In: F. Terzioğlu, & D. Fevikuluçay Yılmaz (Eds.), *Kadınlığın dönüm noktası: menopoz* (ss:157-175). Ankara: Vize yayıncılık.
- Nazarpour, S., Simbar, M., Ramezani Tehrani, F., & Alavi Majd, H. (2016). The impact of a sexual enhancement program on the sexual function of postmenopausal women. *Climacteric*, 19(5), 506-511. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1219984>
- Gleser, H. (2015). Sex, women and the menopause: are specialist trainee doctors up for it? A survey of views and attitudes of specialist trainee doctors in Community Sexual & Reproductive Health and Obstetrics & Gynaecology around sexuality and sexual healthcare in the (peri) menopause. *Post Reproductive Health*, 21(1), 26-33.
- McCabe, M. P., Sharlip, I. D., Lewis, R., Atalla, E., Balon, R., Fisher, A. D., ... & Segraves, R. T. (2016). Risk factors for sexual dysfunction among women and men: a consensus statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *The journal of sexual medicine*, 13(2), 153-167.
- The North American Menopause Society (NAMS). <https://www.menopause.org/for-women/sexual-health-menopause-online/effective-treatments-for-sexual-problems>

BÖLÜM 71

Rehberli Endodonti Tasarımları ve Geleceği

Hüseyin Şimşek¹ & Nagihan Kara Şimşek²

¹ Doç. Dr., Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-9868-8266

² Arş. Gör. Dt., Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı
ORCID: 0009-0007-1715-6350

1. GİRİŞ

Rehberli endodonti literatürde hedefe yönelik endodontik tedavi (Targeted Endodontic Treatment, TET), endodontik kılavuz, endoguide veya 3 Boyutlu (3B) endodontik şablon gibi farklı terimlerle ifade edilebilir (Kinariwala, Buchgreitz, et al. 2021). Bu tasarım kalsifiye kanal olguları ve endodontik mikrocerrahi işlemlerinde giderek daha fazla tercih edilen, kanıta dayalı bir tedavi seçeneği hâline gelmiştir (Wei et al. 2023). Temel ilke, konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT) verilerini ağız içi optik taramalarla birleştirerek hastaya özgü 3B bir model oluşturmak ve bu model üzerinde sanal frez yolu tasarlamaktır. Tasarım, statik ya da dinamik navigasyon yöntemlerinden biriyle kliniğe aktarılır. Statik rehberli endodontide sanal plan, 3B baskıyla üretilen bir şablon üzerinden frezi fiziksel olarak yönlendirirken; dinamik sistemlerde aynı plan gerçek zamanlı izleme teknolojisiyle ekrana yansıtılarak operatöre görsel rehberlik sunar (Kinariwala, Buchgreitz, et al. 2021).

Kök kanal kalsifikasyonu (KKK), çürük, restoratif işlemler, travmanın tetiklediği sekonder veya tersiyer dentin birikimi sonucu gelişir (Kiefner et al. 2017). KKK varlığında her zaman kök kanal tedavisi önerilmemekle birlikte, apikal periodontitis geliştiğinde endodontik müdahale kaçınılmaz olur. Kalsifiye dokunun varlığı, kanal girişini bulmayı güçleştirir. Yanlış hizalanmış giriş kavitesi, kök perforasyonu ve alet kırığı gibi komplikasyon riskini artırır (Fornara et al. 2024). İlave olarak işlem, operasyon mikroskobu kullanılsa bile oldukça zaman alıcıdır. Rehberli endodonti tam da bu noktada, doku koruyucu ve yüksek hassasiyetli bir çözüm sunarak geleneksel yöntemlerin sınırlamalarını aşmayı amaçlar (Sharma et al. 2023; Zehnder et al. 2016).

“Rehberli endodonti” terimi ilk kez Krast ve ark. tarafından 2016 yılında, periapikal patoloji bulunan kalsifiye dişlerin tedavisinde uygulanabilir bir seçenek olarak tanımlanmıştır (Krastl et al. 2016). O tarihten bu yana olgu raporları, in vitro çalışmaların yanı sıra in vivo olgu serileri de literatüre eklenmiştir. Ancak yöntemin uzun dönem başarısını, maliyet ve etkinliğini ortaya koyacak geniş örneklemlili klinik veriler hâlen sınırlıdır. Buna karşın rehberli endodontinin; doku koruma, işlem süresini kısaltma, komplikasyon riskini azaltma ve öğrenmeyi kolaylaştırması gibi avantajları, gelecekte hem klinik pratikte hem de eğitim ortamlarında daha geniş bir uygulama alanı bulacağını göstermektedir (Kelliny 2023; Llaquet Pujol et al. 2021).

Özetle, rehberli endodonti yüksek hassasiyete sahip giriş kavitesi protokolüyle birlikte kalsifiye kanal tedavilerinde paradigmaları değiştirmektedir. Güncel dijital teknolojilerin entegrasyonu ile daha öngörülebilir ve minimal invaziv bir yaklaşım sunmaktadır. Bu kitap bölümü, söz konusu teknolojik altyapıyı, klinik uygulama protokollerini ve geleceğe yönelik araştırma boşluklarını ele alacaktır.

1.1. Rehberli Endodonti ve Geleneksel Endodontinin Karşılaştırılması

Kök kanal tedavisinde, giriş kavitesini oluşturmak için uzaklaştırılan mine ve dentin miktarı diş sert dokusunu ortalama %63'e varan oranda zayıflatılabilir (Reeh, Messer, and Douglas 1989). Bu nedenle konservatif ve ultra-konservatif ("ninja") kavite yaklaşımları gündeme gelmiştir (Plotino et al. 2017). Ancak KKK veya dental anomalilere sahip olgularda geleneksel yöntemle dar kavite açmak çoğu zaman uygulanabilir değildir. Bu durumda, CBCT destekli rehber şablonlar sayesinde komplikasyon riski azaltılırken koronal yapının korunması da mümkün hâle gelmektedir (Clark and Khademi 2010).

Rehberli endodonti dijital olarak planlanan ve kılavuz eşliğinde açılan giriş kaviteleri sayesinde KKK ya da endodontik cerrahi gerektiren vakalarda geleneksel yaklaşımlara kıyasla daha öngörülebilir klinik sonuçlar sunar. Dijital olarak planlanan ve kılavuz eşliğinde açılan giriş kavitesi, gereksiz dentin uzaklaştırılmasını en aza indirir; böylece (Palliyal 2025):

- Kalan diş dokusu maksimum düzeyde korunur,
- Basamak, perforasyon meydana gelmesi ve vital anatomik yapılara zarar verme gibi iatrojenik hatalar önlenir,
- Kron ve kök yapısının bütünlüğü korunarak dişin kırılma direnci potansiyel olarak artar.

Bu faktörler, rehberli endodontiyi konvansiyonel yöntemlere göre hem biyomekanik açıdan güvenilir hem de klinik olarak zaman kazandıran bir seçenek hâline getirir.

1.2. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografinin Rehberli Endodontideki Rolü

Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi(CBCT), maksillofasiyal bölgenin ayrıntılı 3B görüntülerini dijital olarak oluşturan bir yöntemdir. Bu hacimsel veri seti sayesinde kök kanalının görülebilir kısmına kadar sanal frez modeli yerleştirilerek kök kanal sistemi için en konservatif erişim yolu tasarlanır. Periservikal dentinin korunmasına özen gösterilir (van der Meer et al. 2016).

Uygun yazılımla CBCT kesitleri üzerinde sanal bir frez yolu oluşturulur. Bu evrensel tıbbi görüntü standardı, farklı üreticilere ait cihazlar arasında veri transferini kolaylaştırır.

1.2. Dijital İş Akışı

Rehberli endodontide, kritik anatomik yapılara zarar vermeden **minimal invaziv** erişim hazırlığı için rehber şablonun konumu ve yaklaşım açısı son derece hassas olmalıdır. Süreç şu şekilde özetlenebilir (van der Meer et al. 2016):

1. CBCT veri seti (DICOM) → 3B model, stereolitografi (STL) formatında dışa aktarılır.

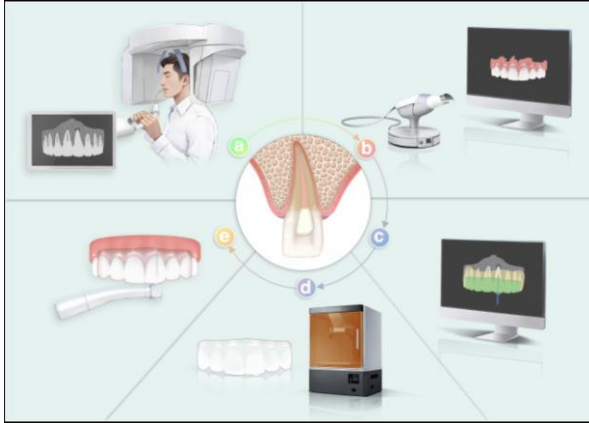
2. Aynı bölgede ağız içi dijital ölçü alınarak ikinci bir STL dosyası oluşturulur.
3. İki STL katmanı yazılımda hizalanır; böylece dişin dış konturu ile kök iç anatomisi eşleştirilir.
4. Elde edilen birleşik 3B veri, bilgisayar destekli tasarım ve üretim (CAD/CAM) sistemi üzerinde işlenerek şablon tasarlanır ve 3B baskıda üretilir.

Bu sayede, sanal olarak planlanan frez yolu klinik ortama milimetrik doğrulukla aktarılmış olur; erişim kavitesi gereğinden geniş açılmadan tamamlanır ve iatrojenik hatalar en aza indirilir.

1.4. Rehberli Endodontide Yaklaşımlar

1.4.1. Statik Navigasyon Sistemi

Statik Navigasyon Sistemi (SNS), rehberli endodonti (veya rehberli implant, cerrahi) uygulamalarında önceden planlanan frez yolunu bir şablon (guide) aracılığıyla dişe aktaran yöntemdir. SNS’de, hastadan elde edilen CBCT görüntüleri (DICOM formatında) ile ağız içi dijital yüzey taraması verileri (STL formatında) özel yazılımda üst üste bindirilir. Böylece dişin dış konturu ile kök kanal sistemi aynı 3B koordinat düzlemine taşınır. Operatör, bu birleşik model üzerinde sanal frez yolunu belirler. Böylece frez çapı, ilerleme açısı ve hedef derinlik hassas şekilde tanımlanır. Ardından, bu dijital şablon 3B yazıcıda üretilir (Şekil 1). Klinik aşamada frez, sadece rehber şablonun izin verdiği doğrultuda ilerlediği için fazla dentin kaldırılmaz, perforasyon riski azalır ve işlem süresi kısalmır (Connert et al. 2019; Krug et al. 2020).



Şekil 1: SNS'nin şematik diyagramı. a. KIBT Taraması b. Ağız İçi Tarayıcı c. Sanal Kılavuz Tasarımı d. Taslak Oluşturulması e. Ağız İçinde Rehberin Uygulanması (Wei et al. 2023)

1.4.2. Dinamik Navigasyon Sistemi

Dinamik Navigasyon Sistemi (DNS) “canlı GPS” mantığıyla çalışır. CBCT verileri üzerinde önceden planlanan sanal kavite, tedavi sırasında optik izleme kameraları ve hareket sensörleri tarafından gerçek zamanlı olarak denetlenir. Diş yüzeyine ve el aletine takılan işaretleyiciler, sistem tarafından saniyede yüzlerce kez taranır ve yazılım frezin anlık konumunu ekranda üç boyutlu olarak gösterir (Şekil 2). Böylece operatör, frez planlanan yolun dışına çıktığı anda görsel ve işitsel uyarı alır, gerektiğinde frez doğrultusunu düzeltebilir. Dinamik sistemler şablon üretimi gerektirmediğinden maliyetten ve zamandan tasarruf sağlanır. Ancak kurulum gideri daha yüksek ve kullanıcı eğitimi daha kapsamlıdır (Connert, Weiger, and Krastl 2022).



Şekil 2: DNS'nin şematik diyagramı. a. Kayıt cihazının yerleştirilmesi b. KIBT taraması c. Kalibrasyonun ardından dinamik navigasyon. (Wei et al. 2023)

1.5. Endodontik Rehberlerin Sınıflandırılması

1. Endodontik tedavideki kullanım amacına göre (Kinariwala, Buchgreitz, et al. 2021):

a. Cerrahi olmayan (konservatif) rehberler

- Kalsifiye kanal girişinin veya apikale kadar uzanan giriş kavitesinin yerini belirlemek için kullanılır.

b. Cerrahi rehberler

- Özellikle kök ucu rezeksiyonu (apikal cerrahi) gibi işlemlerde, kemikte trepanasyon ve rezeksiyon için frezin yönlendirmesini sağlar.

2. Destek aldığı anatomik yüzeye göre:

a. Diş destekli rehberler

- Rehber şablon, hastanın dişleri üzerine oturur; sabitleme pimine ihtiyaç duyulmaz. Genellikle cerrahi olmayan rehberli endodontide tercih edilir.

b. Mukozal destekli rehber

- Yumuşak doku yüzeyine dayandığından, rehber şablonun stabil kalabilmesi için mukozaya sabitleme pimleri yerleştirilir; endodontik işlemlerde yaygın olarak önerilmez.

c. Kemik destekli rehber

- Cerrahi flep kaldırıldıktan sonra kemik yüzeyine oturur ve sabitleme pimleri kemiğe yerleştirilir; endodontik cerrahi işlemlerde kullanılabilir.

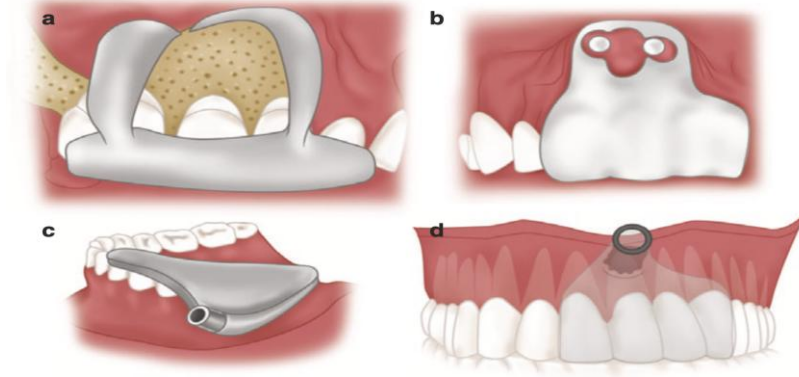
3. Cerrahi endodontik şablonların alt sınıflaması (şekil 3):

a. yumuşak doku retraksiyonu için kılavuzsuz şablon

b. Kortikal kemik hazırlığına yönelik şablon

c. Pilot frez kılavuzu

d. Tam kılavuz (kemik trepanasyonu ve kök ucu rezeksiyonu için)



Şekil 3: Farklı amaçlar için 3B baskıda üretilen endodontik cerrahi rehber şablonlar. a. Yumuşak doku retraksiyonu için kılavuzsuz şablon b. Kortikal kemik hazırlığına yönelik şablon c. Pilot frez kılavuzu d. Tam kılavuz (kemik trepanasyonu ve kök ucu rezeksiyonu için)(Patel, Aldowaisan, and Dawood 2017; Strbac et al. 2017)

1.6. Rehberli Endodontinin Klinik Avantajları ve Sınırlamaları

Güncel sistematik derlemeler ve olgu raporları, rehberli endodontinin geleneksel kavite tekniğine göre çok sayıda klinik avantaja sahip olduğunu göstermektedir. Statik ya da dinamik navigasyonla yönlendirilen giriş kaviteleri, frezin yalnızca önceden tanımlı yol üzerinde ilerlemesini sağlayarak işlem süresini anlamlı düzeyde kısaltmakta ve operatörün koltuk başındaki geçirdiği süreyi azaltmaktadır. Aynı çalışmalar, kalsifiye kanal veya travma sonrası pulpa obliterasyonu gibi zorlu olgularda perforasyon ile basamak riskinin belirgin

olarak düştüğünü, konservatif kavite tasarımı sayesinde koronal ve periservikal dentinin büyük oranda korunduğunu ve böylece dişin kırılma direncinin potansiyel olarak arttığını bildirmektedir (Muryani et al. 2025; Samiei, Sabanik, and Tavakkoli Avval 2025). Ayrıca sanal planlama sonucu üretilen şablonun uyumu, operatöre milimetrik hassasiyette doğruluk sağlayarak tedavinin öngörülebilirliğini yükseltmekte ve hasta memnuniyetini olumlu yönde etkilemektedir (Samiei et al. 2025).

Bununla birlikte, rehberli endodonti her klinik durumda ideal seçenek olmayabilir. Planlama ve kılavuz üretimi için gereken ek yazılım aşamaları, vakaya geçmeden önce zaman ve iş gücü gerektirir; bu da toplam tedavi süresinin planlama ayağında uzamasına yol açar (Wei et al. 2023). Kılavuzun rijit geometrisi sebebiyle teknik, yalnızca düz veya sınırlı eğrilikteki kanallarda güvenle uygulanabilir; keskin kök eğriliklerinde sanal frez yolu apikal bölgeye taşınmaz ve yöntem etkinliğini kaybeder (Connert et al. 2022).

CBCT verisi olmadan planlama mümkün olmadığı için, iyonize radyasyon dozu geleneksel periapikal radyografiye kıyasla daha yüksektir; bu durum özellikle genç hastalarda dikkatli endikasyon gerektirir. Son olarak, CBCT görüntüleme, CAD/CAM yazılım lisansları ve 3B yazıcı maliyetleri göz önüne alındığında, toplam tedavi gideri geleneksel yöntemle göre daha fazladır (Wei et al. 2023).

1.7. Rehberli Endodontinin Diğer Klinik Uygulamaları

1.7.1. Rehberli Cerrahi Endodonti

Konvansiyonel flep tekniği ile gerçekleştirilen apikal cerrahi, özellikle uzun kök ucu veya kritik anatomik yapılara yakın gerçekleştirildiğinde zorlayıcı olabilir. Rehberli cerrahi endodonti, CBCT verilerinin CAD/CAM tabanlı tasarım ve 3B yazıcıda üretilen cerrahi şablonlarla birleştirilmesiyle osteotomide konum, açı, derinlik ve çap kontrolünü milimetrik olarak sağlayarak bu zorlukları aşar (Giacomino, Ray, and Wealleans 2018). Literatürde, 3B kılavuzla kemikten kök ucuna doğrudan ulaşmanın postoperatif hasta konforunu artırdığı, sert ve yumuşak doku travmasını azalttığı bildirilmiştir (Schmid et al. 2022).

1.7.2. Fiber Postların Uzaklaştırılması

Fiber postların rengi dentine yakın olduğundan, geleneksel ultrasonik uçlarla post sökümü perforasyon riski taşır. Statik rehberli endodontiyle beraber, post eksenine paralel frez yolu oluşturulur böylece uzaklaştırma işlemi hem öngörülebilir hem de hassas hâle getirilir (Perez et al. 2021). Önceki bir çalışmada DNS tekniğinin geleneksel tekniğe göre daha hızlı ve yüksek doğrulukta fiber post kaldırdığı rapor edilmiştir (Janabi et al. 2021).

1.7.3. Diş Ototransplantasyonu

Diş ototransplantasyonu, bir bireyin kendi vücudundan alınan canlı dişin başka bir bölgeye aktarılmasıdır. İmplantlara kıyasla daha kısa tedavi süresi ve daha düşük maliyet sağlarken, hastanın doğal dentisyonunu korur (Kinariwala, Samaranayake, et al. 2021). Güncel literatür, bu tekniğin implant tedavilerine kıyasla hem daha kısa süre hem de daha düşük maliyet sağladığını; hastaların da mekanik bir restorasyon yerine biyolojik bir diş kazanmasından memnuniyet duyduğunu bildirmektedir (Andreasen et al. 1990; Tsukiboshi, Yamauchi, and Tsukiboshi 2019).

Ototransplantasyon, canlı periodontal ligament dokusunu ve alveol kemiği korur. CBCT ve 3B baskı teknolojilerinin entegrasyonu, geleneksel ototransplantasyon protokolünü dijitalleştirerek kılavuz destekli osteotomi kavramını doğurmuştur (Strbac et al. 2020).

Bilgisayar Destekli Hızlı Prototipleme (CARP) (Computer-Aided Rapid Prototyping) tekniği, CBCT’de elde edilen hacimsel verilerin DICOM formatında kaydedilmesiyle başlar. Bu veriler, CAD yazılımında işlenerek donör dişin 3B modeli ile alıcı alveol bölgesi tam olarak eşleştirilir. Böylece socketin konumu, çapı ve derinliği sanal ortamda milimetrik hassasiyetle planlanır. Sanal tasarımın ardından, donör dişin kopyası ve alveol modeli 3B yazıcıda üretilir. Cerrah, operasyon öncesinde bu modeller üzerinde prova yaparak alıcı socketi önceden hazırlar. Böylece gerçek diş çekildiğinde ağız dışında bekleme süresi dakikalarla sınırlı kalır ve periodontal ligament canlılığı en üst düzeyde korunur (Lee et al. 2001).

CARP modelleme, dinamik navigasyon sistemlerine entegrasyonu ile birlikte socket hazırlığını gerçek zamanlı izleyerek milimetrik doğruluk ve daha kısa operasyon süresi vaat etmektedir. Bu hibrit yaklaşım, özellikle karmaşık anatomilerde diş ototransplantasyonunu standart ve yüksek başarıya sahip bir seçenek hâline getirebilir (Jang et al. 2016).

3B baskı destekli ototransplantasyon, doğal dişi koruma avantajını hız, öngörülebilirlik ve doku dostu cerrahi ile birleştirerek implant alternatifleri arasında güçlü bir konum edinmiştir. CARP modelleri hem PDL canlılığını koruyarak biyolojik başarıyı yükseltmekte hem de cerrahi stresi azaltmaktadır. Gelecekte dinamik navigasyon sistemlerince entegrasyonu ve kişiye özel rehber tasarımları, bu yöntemin uygulama alanını daha da genişletecektir (Kinariwala, Samaranayake, et al. 2021).

Rehberli endodontinin bahsedilen genişletilmiş endikasyonları dijital görüntüleme ile hassas üretim teknolojisinin birleşmesinden doğan kişiye özel, doku koruyucu çözümler sunar. Her üç senaryoda da CBCT’de gerçekleştirilen planlama süreci, tedavi planını netleştirir. CAD/CAM ve 3B baskı sistemleri ile sanal klavuzlar üretilerek operatöre yüksek doğrulukta uygulama olanağı tanır.

Bu gelişmeler, rehberli endodontiyi yalnızca kalsifiye kanal erişiminde değil, multidisipliner cerrahi ve restoratif işlemlerde de değerli bir araç hâline getirmiştir.

1.8. Rehberli Endodontide Geleceğe Yönelik Yenilikler

1.8.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Destekli Navigasyon

MRG, pulpa odası ve kök kanallarını 3B olarak gösterebilen radyasyon içermeyen görüntüleme yöntemidir (Sustercic and Sersa 2012). Son deneysel çalışmalar, MRG verilerinin yüzey tarama verileriyle (STL formatında) eşleştirilerek rehberli giriş kavitesi planlamasında kullanılabileceğini göstermiş ve böylece CBCT' ye bağlı iyonize radyasyonu ortadan kaldırmıştır (Leontiev et al. 2021). Bununla birlikte yöntemin sınırlamaları da mevcuttur. Örneğin dentin ve mine gibi sert dokular doğrudan görüntülenemediği için ilave referans noktaları gerekir. Ayrıca otomatik hizalama eksikliğine bağlı olarak MRG ve STL dosya verilerinin eşleştirme işlemi manuel olarak yapıldığından, operatör hatası açı ve konum sapmalarına sebep olabilir. MRG' de voxel boyutu CBCT' den büyüktür, bu da genel doğruluğu sınırlar ve düşük uzaysal çözünürlükle sonuçlanır (Palliyal 2025). Bu engellerin aşılması için yapay zekâ tabanlı otomatik eşleştirme algoritmaları ve hibrit MRG-CBCT protokolleri üzerinde çalışmalar sürmektedir.

MRG tabanlı navigasyon ise hâlen araştırma aşamasındadır. Voxel boyutunun büyük olması ve otomatik STL eşleştirme yazılımlarının ticarileşmemiş olması nedeniyle klinik uygulanabilirlik henüz kanıtlanmamıştır (Leontiev et al. 2021). Bu nedenle, MRG ile planlanan kılavuzların insan denemelerine geçmeden önce doğruluk ve tekrarlanabilirliklerinin daha fazla in-vitro ve hayvan çalışmalarında test edilmesi önerilmektedir.

1.8.2.Yapay Zeka Destekli Otomatik Planlama

Derin öğrenme algoritmaları, CBCT' de kök kanal anatomisini operatörlerden daha hızlı ve isabetli segmentleyerek otomatik frez yolu önerebilmektedir (Santos-Junior et al. 2025). Bu sistemlerin 2025'te dinamik navigasyon sistemlerine entegrasyonu ile beraber giriş kavitesi planlaması saniyelere kadar inmiştir.

1.8.3. İmmersif Teknolojiler (AR/VR/MR) ile Dinamik Navigasyon

Artırılmış gerçeklik (AR), sanal gerçeklik (VR) ve karma gerçeklik (MR) sistemleri, tedavi alanında radyografik görüntüleri ve planlanan frez yolunu gerçek zamanlı olarak eşleştirerek (head-up display, mikroskop veya akıllı gözlük üzerinden) operatörün el-göz koordinasyonunu güçlendirir. Mahrous ve ark., AR

tabanlı dinamik navigasyonun erişim kavitesi doğruluğunu geleneksel geleneksel tekniğe göre anlamlı düzeyde artırdığını rapor etmiştir (Mahrous et al. 2021).

Son dönemde yapılan bir in-vitro çalışmada, arttırılmış gerçeklik (AR) gözlüğü (HoloLens 2) üzerinden işaretleme olmadan hizalama algoritması kullanılarak 90 örnekte giriş kavitesi hazırlanmıştır. Çalışmada koronal lineer sapma $0,51 \pm 0,25$ mm, apikal sapma $0,77 \pm 0,30$ mm ve açısal sapma $8,5 \pm 2,1^\circ$ olarak rapor edilmiştir. Bu değerler, geleneksel tekniğe kıyasla anlamlı bir doğruluk artışına işaret etmektedir (Farronato et al. 2023).

1.8.4. Robotik ve Dinamik Navigasyonun Evrimi

Yakın dönemde yapılan çalışmada, robotik navigasyon sistemlerinin (RNS) osteotomi ve kök-ucu rezeksiyonu adımlarında DNS'ne kıyasla hem daha yüksek doğruluk hem de daha kısa frezleme süresi sağladığını göstermiştir. Bu bulgular, RNS teknolojisini endodontik mikrocerrahi alanında güvenilir ve etkili bir yenilik olarak öne çıkarmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, robotik iş akışının optimize edilmesine, kullanıcı deneyiminin iyileştirilmesine ve geniş ölçekli klinik uygulamayı destekleyecek in vivo çalışmaların yürütülmesine odaklanmalıdır (Liu and Shen 2025).

Rehberli endodonti, dijital görüntüleme (CBCT/MRG), CAD/CAM tasarımı, 3B baskı, dinamik-robotik navigasyon ve yapay zekâ entegrasyonunu aynı çatı altında birleştirerek minimal invaziv, öngörülebilir ve biyolojik açıdan uyumlu tedavilere zemin hazırlamaktadır. Bu teknolojik gelişmeler sayesinde yalnızca kalsifiye kanal olgularında değil, apikal cerrahi ve diş ototransplantasyonu gibi zorlu tedavilerde kişiye özel çözümler daha uygulanabilir hâle gelecektir.

Önümüzdeki yıllarda radyasyon içermeyen görüntüleme, otomatik sanal planlama ve yeni rehber sistem teknolojilerinin gelişmesiyle beraber rehberli endodonti klinik pratiğinde uygulanabilirliğinin artması öngörülmektedir. Bu şekilde eğitim süreçleri kısaltılarak hasta güvenliği ve tedavi başarısı en üst düzeye taşınması hedeflenmektedir.

KAYNAKÇA

- Andreasen, J. O., H. U. Paulsen, Z. Yu, and T. Bayer. 1990. "A Long-Term Study of 370 Autotransplanted Premolars. Part IV. Root Development Subsequent to Transplantation." *European Journal of Orthodontics* 12(1):38–50. doi:10.1093/EJO/12.1.38.
- Clark, David, and John Khademi. 2010. "Modern Molar Endodontic Access and Directed Dentin Conservation." *Dental Clinics of North America* 54(2):249–73. doi:10.1016/j.cden.2010.01.001.
- Connert, Thomas, Ralf Krug, Florin Eggmann, Isabel Emsermann, Ashraf ElAyouti, Roland Weiger, Sebastian Kühn, and Gabriel Krastl. 2019. "Guided Endodontics versus Conventional Access Cavity Preparation: A Comparative Study on Substance Loss Using 3-Dimensional-Printed Teeth." *Journal of Endodontics* 45(3):327–31. doi:10.1016/j.joen.2018.11.006.
- Connert, Thomas, Roland Weiger, and Gabriel Krastl. 2022. "Present Status and Future Directions – Guided Endodontics." *International Endodontic Journal* 55(S4):995–1002. doi:10.1111/IEJ.13687.
- Farronato, Marco, Andres Torres, Mariano S. Pedano, and Reinhilde Jacobs. 2023. "Novel Method for Augmented Reality Guided Endodontics: An in Vitro Study." *Journal of Dentistry* 132. doi:10.1016/j.jdent.2023.104476.
- Fornara, Roberto, Massimo Pisano, Giovanni Salvati, Giulia Malvicini, Alfredo Iandolo, and Carlo Gaeta. 2024. "Management of Calcified Canals with a New Type of Endodontic Static Guide: A Case Report." *Dentistry Journal* 2024, Vol. 12, Page 166 12(6):166. doi:10.3390/DJ12060166.
- Giacomino, C. Michelle, Jarom J. Ray, and James A. Wealleans. 2018. "Targeted Endodontic Microsurgery: A Novel Approach to Anatomically Challenging Scenarios Using 3-Dimensional-Printed Guides and Trephine Burs—A Report of 3 Cases." *Journal of Endodontics* 44(4):671–77. doi:10.1016/j.joen.2017.12.019.
- Janabi, Anmar, Patricia A. Tordik, Ina L. Griffin, Behzad Mostoufi, Jeffrey B. Price, Priya Chand, and Frederico C. Martinho. 2021. "Accuracy and Efficiency of 3-Dimensional Dynamic Navigation System for Removal of Fiber Post from Root Canal-Treated Teeth." *Journal of Endodontics* 47(9):1453–60. doi:10.1016/j.joen.2021.07.002.
- Jang, Youngjune, Yoon Jeong Choi, Seung Jong Lee, Byoung Duck Roh, Sang Hyuk Park, and Euseong Kim. 2016. "Prognostic Factors for Clinical Outcomes in Autotransplantation of Teeth with Complete Root Formation: Survival Analysis for up to 12 Years." *Journal of Endodontics* 42(2):198–205. doi:10.1016/J.JOEN.2015.10.021.

- Kelliny, David W. 2023. "Guided Endodontics, Static Guides Development, Design, and Clinical Applications." *Journal of the California Dental Association* 51(1). doi:10.1080/19424396.2023.2264468.
- Kiefner, Peter, Thomas Connert, Ashraf ElAyouti, and Roland Weiger. 2017. "Treatment of Calcified Root Canals in Elderly People: A Clinical Study about the Accessibility, the Time Needed and the Outcome with a Three-Year Follow-Up." *Gerodontology* 34(2):164–70. doi:10.1111/GER.12238.
- Kinariwala, Niraj, Jørgen Buchgreitz, Lars Bjørndal, Bertold Molnár, and Suresh Ludhwani. 2021. "Endodontic Guides and Software Planning." *Guided Endodontics* 65–84. doi:10.1007/978-3-030-55281-7_4.
- Kinariwala, Niraj, Lakshman Samaranayake, Gunpreet Oberoi, and Hermann Agis. 2021. "Future Trends of 3D Guidance in Dentistry." *Guided Endodontics* 203–15. doi:10.1007/978-3-030-55281-7_10.
- Krastl, Gabriel, Marc S. Zehnder, Thomas Connert, Roland Weiger, and Sebastian Kühl. 2016. "Guided Endodontics: A Novel Treatment Approach for Teeth with Pulp Canal Calcification and Apical Pathology." *Dental Traumatology* 32(3):240–46. doi:10.1111/edt.12235.
- Krug, Ralf, Julian Volland, Sebastian Reich, Sebastian Soliman, Thomas Connert, and Gabriel Krastl. 2020. "Guided Endodontic Treatment of Multiple Teeth with Dentin Dysplasia: A Case Report." *Head and Face Medicine* 16(1). doi:10.1186/S13005-020-00240-4,.
- Lee, Seung Jong, Il Young Jung, Chan Young Lee, Seong Yong Choi, and Kee Yeon Kum. 2001. "Clinical Application of Computer-Aided Rapid Prototyping for Tooth Transplantation." *Dental Traumatology* 17(3):114–19. doi:10.1034/J.1600-9657.2001.017003114.X,.
- Leontiev, Wadim, Oliver Bieri, Philipp Madörin, Dorothea Dagassan-Berndt, Sebastian Kühl, Gabriel Krastl, Ralf Krug, Roland Weiger, and Thomas Connert. 2021. "Suitability of Magnetic Resonance Imaging for Guided Endodontics: Proof of Principle." *Journal of Endodontics* 47(6):954–60. doi:10.1016/j.joen.2021.03.011.
- Liu, Chen, Xin Wang, Yuchen Liu, Dan Ma, Zhonghong Wu, Hanguo Wang, Shizhu Bai, and Yimin Zhao. 2025. "Comparing the Accuracy and Treatment Time of a Robotic and Dynamic Navigation System in Osteotomy and Root-End Resection: An in Vitro Study." *International Endodontic Journal* 58(3):529–40. doi:10.1111/IEJ.14178;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:13652591;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER.
- Liu, He, and Ya Shen. 2025. "Robot-Assisted versus Dynamic Navigation in Endodontic Microsurgery: Strengths, Weaknesses and Future Directions." *Journal of Dental Sciences*. doi:10.1016/J.JDS.2025.05.013.

- Llaquet Pujol, Marc, Carlos Vidal, Montse Mercadé, Miguel Muñoz, and Sebastian Ortolani-Seltenerich. 2021. "Guided Endodontics for Managing Severely Calcified Canals." *Journal of Endodontics* 47(2):315–21. doi:10.1016/j.joen.2020.11.026.
- Mahrous, Ahmed, Amira Elgreatly, Fang Qian, and Galen B. Schneider. 2021. "A Comparison of Pre-Clinical Instructional Technologies: Natural Teeth, 3D Models, 3D Printing, and Augmented Reality." *Journal of Dental Education* 85(11):1795–1801. doi:10.1002/JDD.12736,.
- van der Meer, Wicher J., Arjan Vissink, Yuan Ling Ng, and Kishor Gulabivala. 2016. "3D Computer Aided Treatment Planning in Endodontics." *Journal of Dentistry* 45:67–72. doi:10.1016/j.jdent.2015.11.007.
- Muryani, Anna, Dudi Aripin, Hendra Dian Adhita Dharsono, Zainul Ahmad Rajion, and Satrio Wicaksono. 2025. "A Systematic Review of Research on Guided Access Cavity Preparation Endodontic Treatment: Dentin Preservation Perspectives." *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry* 17:49–63. doi:10.2147/CCIDE.S491632.
- Palliyal, Dr Suhail. 2025. "Navigating Precision: A Comprehensive Review of Guided Endodontics." *African Journal of Biomedical Research* 237–44. doi:10.53555/AJBR.V28I2S.6792.
- Patel, S., A. Aldowaisan, and A. Dawood. 2017. "A Novel Method for Soft Tissue Retraction during Periapical Surgery Using 3D Technology: A Case Report." *International Endodontic Journal* 50(8):813–22. doi:10.1111/IEJ.12701,.
- Perez, Cyril, Amira Sayeh, Olivier Etienne, Catherine Isabelle Gros, Ashley Mark, Cauris Couvrechel, and Florent Meyer. 2021. "Microguided Endodontics: Accuracy Evaluation for Access through Intraroot Fibre-Post." *Australian Endodontic Journal* 47(3):592–98. doi:10.1111/AEJ.12524,.
- Plotino, Gianluca, Nicola Maria Grande, Almira Isufi, Pietro Ioppolo, Eugenio Pedullà, Rossella Bedini, Gianluca Gambarini, and Luca Testarelli. 2017. "Fracture Strength of Endodontically Treated Teeth with Different Access Cavity Designs." *Journal of Endodontics* 43(6):995–1000. doi:10.1016/J.JOEN.2017.01.022.
- Reeh, Ernest S., Harold H. Messer, and William H. Douglas. 1989. "Reduction in Tooth Stiffness as a Result of Endodontic and Restorative Procedures." *Journal of Endodontics* 15(11):512–16. doi:10.1016/S0099-2399(89)80191-8,.
- Samiei, Mohammad, Pouya Sabanik, and Shiva Tavakkoli Avval. 2025. "Guided Endodontics for Non-Surgical Root Canal Retreatment: A Systematic Review." *Iranian Endodontic Journal* 20(1):e3. doi:10.22037/IEJ.V20I1.46903.

- Santos-Junior, Airtton Oliveira, Rocharles Cavalcante Fontenele, Frederico Sampaio Neves, Mário Tanomaru-Filho, and Reinhilde Jacobs. 2025. "A Novel Artificial Intelligence-Powered Tool for Automated Root Canal Segmentation in Single-Rooted Teeth on Cone-Beam Computed Tomography." *International Endodontic Journal* 58(4):658–71. doi:10.1111/IEJ.14200,.
- Schmid, Claudio, Martin Lotz, Stefano Pieralli, and Silvio Valdec. 2022. "Guided Flapless Apicoectomy of the Palatal Root of a Maxillary Molar: A Case Presentation." *Quintessence International* 53(7):608–14. doi:10.3290/J.QI.B2793271,.
- Sharma, Ayushi, Sachin Gupta, Vineeta Nikhil, and Shikha Jaiswal. 2023. "Static and Dynamic Navigation - 'The Future Stars.'" *International Journal of Research and Review (Ijrrjournal.Com)* 10. doi:10.52403/ijrr.20230464.
- Strbac, Georg D., Albrecht Schnappauf, Michael H. Bertl, Christoph Vasak, Christian Ulm, and Katharina Giannis. 2020. "Guided Osteotomy and Guided Autotransplantation for Treatment of Severely Impacted Teeth: A Proof-of-Concept Report." *Journal of Endodontics* 46(11):1791–98. doi:10.1016/j.joen.2020.07.024.
- Strbac, Georg D., Albrecht Schnappauf, Katharina Giannis, Andreas Moritz, and Christian Ulm. 2017. "Guided Modern Endodontic Surgery: A Novel Approach for Guided Osteotomy and Root Resection." *Journal of Endodontics* 43(3):496–501. doi:10.1016/j.joen.2016.11.001.
- Sustercic, Dusan, and Igor Sersa. 2012. "Human Tooth Pulp Anatomy Visualization by 3D Magnetic Resonance Microscopy." *Radiology and Oncology* 46(1):1. doi:10.2478/V10019-012-0018-Y.
- Tsukiboshi, Mitsuhiro, Nozomu Yamauchi, and Yosuke Tsukiboshi. 2019. "Long-Term Outcomes of Autotransplantation of Teeth: A Case Series." *Dental Traumatology* 35(6):358–67. doi:10.1111/EDT.12495,.
- Wei, Xi, Yu Du, Xuedong Zhou, Lin Yue, Qing Yu, Benxiang Hou, Zhi Chen, Jingping Liang, Wenxia Chen, Lihong Qiu, Xiangya Huang, Liuyan Meng, Dingming Huang, Xiaoyan Wang, Yu Tian, Zisheng Tang, Qi Zhang, Leiying Miao, Jin Zhao, Deqin Yang, Jian Yang, and Junqi Ling. 2023. "Expert Consensus on Digital Guided Therapy for Endodontic Diseases." *International Journal of Oral Science* 15(1). doi:10.1038/S41368-023-00261-0,.
- Zehnder, M. S., T. Connert, R. Weiger, G. Krastl, and S. Kühl. 2016. "Guided Endodontics: Accuracy of a Novel Method for Guided Access Cavity Preparation and Root Canal Location." *International Endodontic Journal* 49(10):966–72. doi:10.1111/IEJ.12544,.

BÖLÜM 72

Ameliyathanede Gürültü Kirliliği ve Etkileri

Özge Uçar¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bartın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID: 0000-0002-5710-5394

1. Giriş

Hastaneler genellikle hareketliliğin hakim olduğu gürültülü ortamlardır (Katz, 2015). Hastane ortamındaki gürültü, hastaların iyileşme süreçlerini olumsuz etkilemenin yanı sıra sağlık profesyonellerinin üretkenliğini azaltmakta ve tıbbi hata riskini artırmaktadır (Hampton vd., 2021; Keller vd., 2018). Dünya çapında hastanelerde çevresel gürültü ölçümleri üzerine gerçekleştirilen çeşitli araştırmalar sonucunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastane ortamlarında gündüzleri L eq 35 dB(A) ve geceleri L eq 30 dB(A) ila L max 40 dB(A) 'yı aşmaması gerektiğini önermektedir (World Health Organisation (WHO), 2011).

Ameliyathanelerde ise gürültü daha çok personel ve ekipman kaynaklı oluşabilmektedir (Katz, 2015). Çalışmalarda ameliyathane ortamında personel konuşmalarının 78 dBA, elektril veya pnömatik cerrahi aletler, çekiçler, aspirasyon cihazları, monitörler, alarmlar ve hava akım üniteleriyle ilişkili ekipmanların ise 120 dBA'ya kadar gürültü seviyesine neden olabileceğini göstermektedir (Katz, 2015). Günümüzde ameliyathanede yüksek gürültü seviyeleri yaygındır ve DSÖ tarafından önerilen 30 dBA eşliğini sıklıkla aşmaktadır. Ameliyathanede gürültü kirliliği cerrahi ekip üyelerinin stres düzeylerini arttırabilir, iletişimini bozabilir, konsantrasyonlarını azaltabilir ve performanslarını etkileyebilir. Bir sistematik derlemede ameliyathanedeki gürültünün personel performansı üzerinde iletişim bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir (Hasfeldt vd., 2010). Ortamdaki gürültü, konuşma ayırımı ve anlaşılabilirliği bozarak iletişimde maskeleye neden olmaktadır (Hasfeldt vd., 2010). Diğer yandan çalışmalar ameliyathanedeki gürültü seviyesi arttıkça hasta memnuniyetinde düşüş, hastaların stres düzeylerinde artış olduğunu bildirmektedir (Yu vd., 2022).

2. Ameliyathanede Gürültü

Ameliyathanede personellerden ve ekipmanlardan kaynaklı gelişen gürültü ortamda çalışan ve hasta sağlığı üzerine risklere neden olabilmektedir (Hampton vd., 2021; Hasfeldt vd., 2010). Ameliyathane gibi özel alanlarda bu sınırlara uyum sağlanması oldukça önemli iken, yapılan ölçümlerde özellikle ameliyat hazırlıkları sırasında bu sınır değerlerinin aşıldığı tespit edilmiştir. Rehberler ameliyathane ortamındaki gürültü düzeyinin düşürülmesi yönünde öneriler sunmaktadır (AORN, 2024).

2.1. Ameliyathanedeki Gürültü Kaynakları

Ameliyathanelerdeki gürültünün kaynağı hem personel hem de cerrahi ekipman olabilmektedir. Ameliyathanede, müzik sesi, ekibin yüksek sesle konuşması gibi nedenler personelden kaynaklanan nedenlerdir ve 78 dBA'ya kadar gürültü seviyeleri üretebilir (Fu vd., 2021). Özellikle nöroşirürji ve ortopedi

ameliyatlarda gürültü seviyesinin ameliyat boyunca 95dBA'yı aştığı bildirilmektedir (Fu vd., 2021). Literatürde özellikle insizyon öncesi hazırlık döneminde, aralıklı olarak 100 dB'nin üzerinde tepe ses seviyeleri kaydedilmiş ve 'gereksiz' arka plan konuşmalarının ekipteki konsantrasyonu olumsuz etkilediği öne sürülmüştür (Wahr & Abernathy, 2024). Ameliyathane ortamının en rahatsız edici gürültü kaynağı olarak ameliyathanedeki monitörlerin çıkardığı sesler gösterilmektedir. Bu monitörlerin gerçek veya hatalı bir şekilde sıklıkla çıkardığı alarm sesleri çoğunlukla ameliyathanedeki gürültü seviyesini arttırmaktadır (Wahr & Abernathy, 2024). Tüm bu önemi olmayan alarmlar, ameliyathane personelini duyarsızlaştırabilmekte ve gerçek alarmların da önemsenmemesine neden olabilmektedir. Bunların sonucunda, alarmlar dikkat dağıtmamak amacıyla kapatılmaktadır. Ancak alarm seslerinin kapatılması, Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği'nin Temel Anestezik İzleme Standartlarında 'nadir veya olağandışı durumlar' ve kısa kesintilerin dışında önerilmemektedir. Diğer yandan elektrokoter sistemleri, suction sistemleri ve hava tahliye sistemleri de işlem esnasında ortam sesinin yükselmesine katkı sağlamaktadır (Fan vd., 2025).

Ameliyathanede açılan müzik sesinin de ortamın gürültü seviyesini yükselttiği bildirilmektedir (Wahr & Abernathy, 2024). Yapılan çalışmaların bazıları müziğin ekibin stres seviyesini düşürdüğü ve ameliyat başarısını dolaylı olarak arttırdığını savunurken, bazıları gürültüye büyük katkı sağladığı ve ekip içi iletişimi maskeleyerek iş ortamını olumsuz etkileyebileceğini savunmaktadır (El Boghdady & Ewalds-Kvist, 2020). Bu nedenle araştırmalar düşük-orta ses seviyesinde çalınan klasik müziğin dikkat artırıcı ve stres azaltıcı etkisi olurken, yüksek frekanslı ve hızlı tempolu seslerin dikkat dağıtıcı ve gürültü arttırıcı olumsuz etkileri olabileceğini ileri sürmektedir (El Boghdady & Ewalds-Kvist, 2020).

3. Ameliyathanede Gürültü Kirliliğinin Etkileri

Ameliyathanede maruz kalınan gürültünün personel ve hastalar üzerine birtakım etkileri bulunmaktadır (El Boghdady & Ewalds-Kvist, 2020; Fan vd., 2025; Fu vd., 2021). Gürültü insanlar üzerinde hem fizyolojik hem bilişsel hem de psikolojik bazı etkilere neden olmaktadır (Brunker vd., 2024).

3.1. Hasta üzerine etkileri

Ameliyathanedeki gürültü seviyesinin hastalara perioperatif süreç boyunca bazı etkileri olduğu ortaya konulmuştur (Li vd., 2025). Bir çalışmada, artan gürültünün hastalarda perioperatif komplikasyonların yüksek insidansı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Ukegijini vd., 2020). Bir başka çalışmada ise, gününbirlik herni işlemi sırasında, ameliyathanenin gürültü seviyesinin artması ile, hastalarda

cerrahi alan enfeksiyonu yaşaması arasında anlamlı ilişki bulunmuş, bu durumun sağlık ekibindeki dikkat dağılmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Dholakia vd., 2015).

Literatürde, ameliyat ortamındaki gürültünün fizyolojik etkilerin yanı sıra psikolojik etkilere de değinilmektedir. Lu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, rutin gürültüye maruz kalmanın, gürültü azaltma tedavisine kıyasla transkateter kemoembolizasyon geçiren hastaların kan basıncını, kalp hızını veya komplikasyonlarını önemli ölçüde etkilemediğini, ancak hastaların kaygısını artırdığını ve bakım memnuniyetini azalttığını göstermiştir (Yong vd., 2024). Bozych ve arkadaşları, ameliyathanede standart gürültü ile, gürültü azaltıcı girişim yapılanlarda anestezi öncesi indüksiyon ve iyileşme dönemlerinde hastaların davranışları üzerindeki etkisine bakmış, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmiştir (Bozych vd., 2024). Ancak aynı çalışmada, diğer hastalara kıyasla, geleneksel gürültüye maruz kalanların ameliyattan 1-2 ve 5-7 gün sonra huzursuzluk yaşama ve analjezik ilaçlara daha fazla ihtiyaç duyma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Bozych vd., 2024). Muzzi ve arkadaşları, cerrahi hastalarında düşük yoğunluklu gürültü uyarımının (<30 dBA) ameliyat sonrası ağrı ve deliryumu mütevazı bir şekilde azalttığını, ancak müzik müdahalesinden daha az etkili olduğunu vurgulamıştır (Muzzi vd., 2021).

3.2. Çalışan üzerine etkileri

Ameliyathanede gürültüye maruz kalma, personel üzerinde dikkat dağınıklığına ve süreç içerisinde odaklanma kabiliyetini kaybetmeye neden olabilir (Li vd., 2025). Ayrıca çalışmalar, gürültünün sağlık çalışanlarının yaşadığı stresi, kaygıyı ve sinirliliği önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (Li vd., 2025). Tseng ve arkadaşlarının çalışmasında, 55-60 dB ses seviyesindeki müziğin hemşirelerde stresi ve kaygıyı önemli ölçüde azaltabileceğini, özellikle Mozart müziğinin durumsal kaygıyı gidermede belirgin olduğunu bulmuştur. Bununla birlikte, müziğin ses seviyesi 60 dBA'yı aştığında stres tepkisi artmıştır (Tseng vd., 2022). Gülşen ve arkadaşları, ameliyathanedeki gürültü kaynaklı yorgunluk ve baş ağrısı gibi öznel semptomları değerlendirerek gürültünün sağlık çalışanları üzerindeki etkisini ölçmüş ve katılımcıların %84,8'inin etkilendiğini bulmuştur (Gülşen vd., 2021). Kennedy-Metz ve arkadaşlarının çalışmasında ise, yüksek gürültüde ve düşük ses seviyesinde çalışan ameliyathane ekiplerinin fizyolojik parametrelerine bakılmış, yüksek gürültülü ortamda çalışan ekibin kalp atım hızında önemli ölçüde anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir (Kennedy-Metz vd., 2022). Idrees ve arkadaşları da benzer şekilde gürültü seviyesi arttıkça çalışanların tükrük analizleri sonucunda kortizol seviyelerinin de arttığı sonucuna varmıştır (Idrees vd., 2024).

3.2.1. İş sağlığı

İş yerinde 8 saat boyunca 87 dBA'nın üzerinde gürültüye maruz kalmanın çalışan sağlığı üzerinde hem kısa hem de uzun vadede olumsuz etkileri olabileceği bildirilmektedir (Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, 2013). Yüksek gürültü seviyelerine sürekli ve tekrarlayıcı olarak maruz kalmanın en sık bildirilen sağlık sonuçları kulak çınlaması ve işitme kaybı, stres, kortizol seviyesinde yükselme, baş ağrısı ve yorgunluktur (El Boghdady & Ewalds-Kvist, 2020; Fan vd., 2025; Hampton vd., 2021; Yu vd., 2022).

Gürültü, özellikle beklenmedik yüksek yoğunluklu sesler, irkilme tepkisi üretebilen ve otonomik ve endokrin sistemlerin savaş ya da kaç tepkisini etkinleştirebilen biyolojik bir stres etkeni olarak hareket eder. Aşırı gürültüye kronik olarak maruz kalma, kalp hızı, kan basıncı, periferik vasküler direnç ve hipertansiyon, anjina pectoris, miyokard enfarktüsü ve erken ölüm dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalık formlarının artan prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (Münzel vd., 2018; World Health Organisation (WHO), 2011).

3.2.2. Bilişsellik

Ameliyathanede yüksek gürültü düzeyleri, yalnızca operasyonel ekip üyeleri için fiziksel bir rahatsızlık oluşturmakla kalmayıp, aynı zamanda bilişsel iş yükü, dikkat ve iletişim süreçlerini olumsuz yönde etkileyen bir çevresel stres etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Brunker vd., 2024). Orta yoğunlukta bile kronik gürültüye maruz kalma, psikomotor, entelektüel, dikkat ve hafıza işlevlerini engelleyebilir. Bu bozulma, özellikle bir çalışan, çoklu görev sırasında veya kritik bir andayken belirginleşebilir.

Gürültü, gereksiz veya yüksek ses seviyelerinde gerçekleştiğinde, personelin odaklanmasını zorlaştırarak bilişsel işlevleri azaltabilir ve iletişim etkinliğini düşürebilir; bu da ekip içi koordinasyon ve karar verme süreçlerine zarar verebilir (Brunker vd., 2024; Keller vd., 2018). Standart ameliyathane seslerine maruz kalmanın, anestezi asistanlarının zihinsel faaliyetlerinde ve kısa süreli hafızada bozulma, dikkat dağınıklığı gibi olumsuz durumlara sebep olduğu bildirilmektedir (Tseng vd., 2022; Ukegini vd., 2020; Wahr & Abernathy, 2024).

3.2.3. İletişim

Ameliyathanedeki gürültü kirliliğinin en zararlı akut sonuçlarından biri de sözlü iletişimde yarattığı etkisidir. Personel üyeleri arasındaki iletişim, hasta güvenliğinin önemli bir bileşenidir. Bununla birlikte, ameliyat sırasında iletişim sorunları yaygındır ve ortak komisyon tarafından hataların ve kötü hasta sonuçlarının önde gelen kök nedenlerinden biri olarak tanımlanmıştır (Brunker vd., 2024). Gürültünün ameliyathane iletişimini bozma yeteneği, müzik ve

ameliyathane gürültüsünün cerrahların işitsel işleme işlevlerini önemli ölçüde azalttığı bir çalışmada gösterilmiştir (Kennedy-Metz vd., 2022; Wahr & Abernathy, 2024). Diğer yandan yüksek ses ameliyathane ortamında iletişimde maskeleye neden olarak, krinik bildirimlerin duyulmasını önleyebilir. Bu durum ekip içerisinde iletişim yetersizliklerine ve kritik anlarda hata risklerinin artmasına neden olabilir (Brunker vd., 2024).

3.2.4. Performans

Ameliyathanedeki yüksek gürültü seviyeleri, sağlık çalışanlarının performansı ve refahı üzerinde derin bir etkiye sahiptir (Louis vd., 2024). Gürültü ve diğer dikkat dağıtıcı unsurlar, özellikle karmaşık ve kritik görev aşamalarında personelin konsantrasyonunu bozar, veri ve komutların işlenmesini zorlaştırır. Bu durum hasta bakımı üzerinde doğrudan olumsuz etkiye sahip olabilir (Brunker vd., 2024). Bu koşullar yalnızca hata olasılığını artırmakla kalmaz, aynı zamanda cerrahi işlemler sırasında genel verimliliği de azaltır. Yüksek desibel ortamlara uzun süre maruz kalmak, yorgunluğa, konsantrasyon azalmasına ve karar verme yeteneğinin bozulmasına yol açabilir. Bu durum, hassasiyetin ve ayrıntılara dikkat etmenin son derece önemli olduğu yüksek riskli tıbbi ortamlarda kritik rol oynamaktadır (Louis vd., 2024).

Yüksek derecede bilgi işleme ve konsantrasyon gerektiren faaliyetler, gürültünün olumsuz etkilerine karşı özellikle hassastır. Görevin karmaşıklığı ve cerrahın deneyimi, gürültünün cerrahi görevleri nasıl etkilediği konusunda önemli bir rol oynar. Gürültünün, özellikle kritik cerrahi aşamalarda, ekip üyelerinin sözel ve iletişimi maskeleyerek bilgi aktarımında gecikmelere ve yanlış anlamalara yol açtığı bildirilmektedir. Bu durum, ekip koordinasyonunu zayıflatmakta ve görev performansını olumsuz etkilemektedir (Wahr & Abernathy, 2024).

Erkiliç ve arkadaşlarının çalışmasına göre, ameliyathanede özellikle alarm sesleri ve konuşmalara bağlı gelişen gürültünün iletişimi zorlaştırmakta ve performansı düşürmektedir (Erkiliç vd., 2023). Fu ve arkadaşları ise çalışmalarında, ameliyathane çalışanlarının yarısından fazlasının gürültüden olumsuz etkilendiğini ve iş performanslarını olumsuz etkilediğini düşündüklerini bildirmektedir (Fu vd., 2021). Crocett ve arkadaşlarının çalışmasında ise anesteziistlerin yaklaşık %64'ünün ameliyathanelerde gürültünün hasta bakımına odaklanmayı azalttığını bildirdiğini ifade etmiştir (Crockett vd., 2024). Cerrahlar ve anesteziistler ile yakın çevrede çalışan hemşireler ve diğer ameliyathane personeli de gürültü kaynaklı aynı engellere tabidir.

Güncel kanıtlar ameliyathanede gürültünün, sağlık çalışanlarının bilişsel fonksiyonlarını, iletişim etkinliğini ve genel ekip performansını olumsuz

etkilediğini güçlü biçimde ortaya koymaktadır (Brunker vd., 2024; Wahr & Abernathy, 2024). Bu nedenle, gürültünün azaltılmasına yönelik çevresel düzenlemeler, ekip farkındalığını artırmaya yönelik eğitimler ve kurumsal gürültü yönetim stratejileri hem çalışan performansının artırılması hem de hasta güvenliğinin sağlanması açısından kritik öneme sahiptir.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ameliyathaneler, ses çeşitliliğinin ve yoğunluğunun çok olduğu gürültülü alanlardır. Arka planda sözlü veya sözlü olmayan gürültünün ameliyathanede yaygın olduğu ve cerrahi performans ile personelin sağlığı üzerinde kesin bir olumsuz etkiye sahip olduğu açıktır. Ameliyathanelerdeki gürültü seviyelerinin artması, hem hastalar hem de çalışanlar üzerinde olumsuz etkiler doğurur. Literatürde hala, bu konuda yapılmış çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Gürültünün cerrahi ekip üzerindeki uzun süreli etkileri hala tam anlamıyla bilinmemektedir.

Bu sonuçlar doğrultusunda, ameliyathane ekibinin gürültü ve etkileri konusunda eğitilmesi ve gürültüden sakınma stratejilerinin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Ameliyathanelerde sesi yansıtacak malzemelerin kullanımından kaçınılması ve ses yalıtımı özelliğine sahip malzeme tercih edilmesi önerilmektedir. Öncelikle, ameliyathane ortamında gürültü kaynaklarının sistematik olarak belirlenmesi ve düzenli olarak ses ölçümlerinin yapılması farkındalığı arttıracak ve riskleri en aza indirecektir. Ayrıca tıbbi cihaz alarmlarının optimize edilmesi, gereksiz konuşmaların ve yüksek sesli müziğin sınırlandırılması gibi çevresel ve davranışsal düzenlemeler gürültü düzeylerinin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Son olarak, gelecekte yapılacak araştırmalarda ameliyathanedeki gürültünün ekip performansı üzerindeki etkilerinin objektif performans göstergeleri ve fizyolojik ölçümlerle değerlendirilmesi; farklı cerrahi branşlar ve meslek grupları arasında karşılaştırmalı çalışmaların yapılması önerilmektedir

5. Kaynaklar

- AORN. (2024). *AORN Position Statement on Managing Disruptions, Distractions, and Noise During Perioperative Patient Care*. Association of Perioperative Registered Nurses. <https://www.aorn.org/docs/default-source/get-involved-rev/aorn-governance/town-hall/Noise-Distraction-position-statement-0225>
- Bozych, M., Tram, N. K., Rice-Weimer, J., Cartabuke, R. S., Tobias, J. D., Huffman, J., Mpody, C., & Uffman, J. C. (2024). Operating Room Noise Environment and Behavior in Children Undergoing General Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology Research and Practice*, 2024(1), 4838649. <https://doi.org/10.1155/2024/4838649>
- Brunker, L. B., Burdick, K. J., Courtney, M. C., Schlesinger, J. J., & Crockett, C. J. (2024). Noise, Distractions, and Hazards in the Operating Room. *Advances in Anesthesia*, 42(1), 115-130. <https://doi.org/10.1016/j.aan.2024.07.009>
- Crockett, C. J., Dalal, P. G., Tjia, I., Allen, M., Edelstein, E., Feng, X., French, B., & Brustowicz, R. M. (2024). A loud call for silence: Anaesthesiologists' perceptions of noise in the operating room. *British Journal of Anaesthesia*, 132(2), 444-447. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.11.035>
- Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. (2013). *Çalışanların gürültü ile ilgili risklerden korunmalarına dair yönetmelik* (Yönetmelik No. 28721). Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. <https://www.mevzuat.gov.tr/File/GeneratePdf?mevzuatNo=18647&mevzuatTur=KurumVeKurulusYonetmeligi&mevzuatTertip=5>
- Dholakia, S., Jeans, J. P., Khalid, U., Dholakia, S., D'Souza, C., & Nemeth, K. (2015). The association of noise and surgical-site infection in day-case hernia repairs. *Surgery*, 157(6), 1153-1156. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.12.026>
- El Boghdady, M., & Ewalds-Kvist, B. M. (2020). The influence of music on the surgical task performance: A systematic review. *International Journal of Surgery*, 73, 101-112. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2019.11.012>
- Erkiliç, E., Akçaalan, Y., Özcan, A. D., Güneş, Y. F., Öztürk, L., Gümüş, T., & Kanbak, O. (2023). Evaluation of Operating Room Noise by Different Medical Specialists. *Journal of Environmental Protection*, 14(12), 1016-1024. <https://doi.org/10.4236/jep.2023.1412056>
- Fan, C., Duan, J., Cao, S., & Zhang, M. (2025). Effects of Operating Room Noise Management on Intraoperative Somatosensory Evoked Potential Stability and Postoperative Pain Management in Spinal Surgery Patients. *Noise and Health*, 27(128), 622. https://doi.org/10.4103/nah.nah_104_25
- Fu, V. X., Oomens, P., Merkus, N., & Jeekel, J. (2021). The Perception and Attitude Toward Noise and Music in the Operating Room: A Systematic Review. *The*

- Journal of Surgical Research*, 263, 193-206.
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2021.01.038>
- Gülşen, M., Aydingülü, N., & Arslan, S. (2021). Physiological and psychological effects of ambient noise in operating room on medical staff. *ANZ Journal of Surgery*, 91(5), 847-853. <https://doi.org/10.1111/ans.16582>
- Hampton, T., Everett, S., Sharma, S., & Krishnan, M. (2021). Noise in the operating theatre. *The British Journal of Surgery*, 108(5), e203-e204. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab059>
- Hasfeldt, D., Laerkner, E., & Birkelund, R. (2010). Noise in the Operating Room—What Do We Know? A Review of the Literature. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 25(6), 380-386. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2010.10.001>
- Idrees, S., Sabaretnam, M., Chand, G., Mishra, A., Rastogi, A., & Agarwal, G. (2024). Noise level and surgeon stress during thyroidectomy in an endocrine surgery operating room. *Head & Neck*, 46(1), 37-45. <https://doi.org/10.1002/hed.27552>
- Katz, J. D. (2015). Noise in the Operating Room. *Survey of Anesthesiology*, 59(1), 60. <https://doi.org/10.1097/SA.0000000000000116>
- Keller, S., Tschann, F., Semmer, N. K., Holzer, E., Candinas, D., Brink, M., & Beldi, G. (2018). Noise in the Operating Room Distracts Members of the Surgical Team. An Observational Study. *World Journal of Surgery*, 42(12), 3880-3887. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4730-7>
- Kennedy-Metz, L. R., Arshanskiy, M., Keller, S., Arney, D., Dias, R. D., & Zenati, M. A. (2022). Association Between Operating Room Noise and Team Cognitive Workload in Cardiac Surgery. *IEEE Conference on Cognitive and Computational Aspects of Situation Management (CogSIMA)*, 2022, 89-93. <https://doi.org/10.1109/cogsima54611.2022.9830675>
- Li, X., Li, J., Xu, Z., Shang, Y., & Shi, H. (2025). Effects of Operating Room Noise on Patient Outcomes and Medical Staff: A Systematic Review. *Noise & Health*, 27(126), 246-254. https://doi.org/10.4103/nah.nah_175_24
- Louis, M., Grabill, N., Strom, P., Gibson, B., Louis, M., Grabill, N., Strom, P., & Gibson, B. (2024). Leading Through Noise: Operating Room Noise Challenges for Staff and Leadership Techniques to Ensure Optimal Operational Performance. *Cureus*, 16. <https://doi.org/10.7759/cureus.69569>
- Muzzi, E., Ronfani, L., Bossini, B., Lezcano, C., Orzan, E., & Barbi, E. (2021). Effects of Intraoperative Auditory Stimulation on Pain and Agitation on Awakening After Pediatric Adenotonsillectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 147(7), 638-645. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0870>

- Münzel, T., Schmidt, F. P., Steven, S., Herzog, J., Daiber, A., & Sørensen, M. (2018). Environmental Noise and the Cardiovascular System. *JACC Journals*, 71(6), 688-697. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.015>
- Tseng, L.-P., Chuang, M.-T., & Liu, Y.-C. (2022). Effects of noise and music on situation awareness, anxiety, and the mental workload of nurses during operations. *Applied Ergonomics*, 99, 103633. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2021.103633>
- Ukegjini, K., Kastunig, T., Widmann, B., Warschkow, R., & Steffen, T. (2020). Impact of intraoperative noise measurement on the surgeon stress and patient outcomes. A prospective, controlled, single-center clinical trial with 664 patients. *Surgery*, 167(5), 843-851. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.12.010>
- Wahr, J. A., & Abernathy, J. H. (2024). Too loud to hear myself think: Deleterious effects of noise in the operating room. *British Journal of Anaesthesia*, 132(5), 840-842. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.02.007>
- World Health Organisation (WHO). (2011). *Noise*. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/noise>
- Yong, L., Lingyu, M., Zhuo, C., Hui, Q., Zhaotian, G., Lei, W., & Benfang, F. (2024). Effect of Noise Management in Interventional Radiology Suites on Patients Undergoing Transarterial Chemoembolization: A Retrospective Study. *Noise and Health*, 26(122), 325-331. https://doi.org/10.4103/nah.nah_53_24
- Yu, C. V., Foglia, J., Yen, P., Montemurro, T., Schwarz, S. K. W., & MacDonell, S.-Y. (2022). Noise in the operating room during induction of anesthesia: Impact of a quality improvement initiative. *Canadian Journal of Anesthesia*, 69, 494-503. <https://doi.org/10.1007/s12630-021-02187-9>

BÖLÜM 73

Açilkarnitin Bozukluğunun Klinik, Biyokimyasal ve Genetik Önemi

Özlem Öz¹ & Müjgan Ercan Karadağ²

¹ Doç. Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,
Orcid:0000-0002-5533-6025

² Prof. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı, Orcid: :0000-0002-9291-4197

Primer karnitin eksikliği, yağ asidi oksidasyonunda kusura yol açan bir karnitin döngüsü bozukluğudur. Hastalık Faroe Adaları'nda oldukça sık görülür ve bildirilen prevalansı 1/300'dür. Yenidoğan tarama verileri, primer karnitin eksikliği insidansının Avustralya ve Yeni Zelanda'da 1/348.333, Kuzey Amerika'da 1/121.609, Danimarka, Grönland ve Faroe Adaları hariç Avrupa'da 1/127.912 ve Asya'da 1/50.386 olduğunu göstermiştir. Bazı çalışmalar ise Çin popülasyonunda prevalansın 1/17.456 gibi daha yüksek bir prevalans olduğunu öne sürmüştür (1,2). Hücre içi uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondriyal matrikse beta-oksidasyon için taşınmasında gerekli olan karnitin, böbrek, kalp, kas ve diğer birçok dokuda bulunan organik katyon taşıyıcısı OCTN2 tarafından hücrelere taşınır. Açlık dönemlerinde, karaciğer, kalp kası ve iskelet kasında oksidasyon yoluyla enerji üretimi için baskın substrat yağ asitleridir. OCTN2 düzgün çalışmadığında, karnitin hücre zarı boyunca uygunsuz şekilde taşınır; bu da idrarla karnitin kaybına, düşük plazma karnitin konsantrasyonuna ve hücre içi karnitin birikiminin azalmasına neden olur. Karnitinin ana işlevi uzun zincirli yağ asitlerini sitoplazmadan mitokondriye beta-oksidasyon için taşımak olduğundan, karnitin eksikliği yağ asidi oksidasyonunda kusurlara yol açar. Yağ kullanılmadığında, glikoz glukoneogenez yoluyla yenilenmeden tüketilir ve bu da hipoglisemiye neden olur. Ayrıca, yağ dokusundan salınan yağlar karaciğerde, iskelet kasında ve kalpte birikerek hepatik steatoz ve miyopatiye yol açar (3).

Hastalığın klinik bulguları geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Hastalık infantil, çocukluk çağı ve erişkin dönemde başlangıç gösteren formlarıyla farklı yaşlarda tanı alabilir. Yenidoğan taraması ile teşhis edilen ve erken dönemde tedavi edilen bebekler genellikle asemptomatiktir. Yenidoğan döneminde normal plazma karnitin seviyelerinin korunmasıyla belirtilerin ortaya çıkması önlenabilir. Bebeklik döneminde metabolik dekompanasyon gerçekleşir, hastalık tipik olarak üç ay ile iki yaş arasında ortaya çıkar ve hipoketotik hipoglisemi, yetersiz beslenme, huzursuzluk, uyuşukluk, hepatomegali, karaciğer transaminazlarında yükselme ve açlık veya üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastroenterit gibi yaygın hastalıklar tarafından tetiklenen hiperamonyemi atakları ile kendini gösterir (4). Hastalık iki ile dört yaş arasında başlayan, kalp ve iskelet kasını etkileyen çocukluk çağı miyopatisi ile ortaya çıkabilir. Ayrıca hastalık gebelik döneminde de görülebilir; gebelikle ilişkili azalmış dayanıklılık veya kardiyak aritmilerin şiddetlenmesi şeklinde bulgular ortaya çıkabilir. Yetişkinlikte yorgunluk şeklinde bulgu verebileceği gibi hiçbir belirti vermeden de seyredebilir. Son iki durum genellikle yenidoğan taramasında bebeklerde düşük karnitin seviyeleri tespit edildikten sonra primer karnitin eksikliği tanısı konulan anneleri içerir (3,5).

Primer karnitin eksikliği tanısı, biyokimyasal özelliklere ve klinik bulgulara sahip bir bireyde, moleküler genetik test ile mümkündür. Organik katyon taşıyıcısı OCTN2 (organic cation transporter novel family member 2), *SLC22A5*

geni tarafından kodlanır. Tanı *SLC22A5* geninde biallelik patojenik veya muhtemelen patojenik varyantların tespit edilmesiyle konulur. *SLC22A5* geninde en yaygın görülen patojenik varyant c.95A>G (p.Asn32Ser)'dir. Ayrıca hastalık şüphesi olan ve moleküler test sonucu negatif olan bireylerde, deri fibroblast kültüründen yapılan karnitin transport testi ile de tanı konulabilir (3,4).

Yenidoğan tarama sonuçları ve diğer laboratuvar bulguları primer karnitin eksikliği tanısını düşündürdüğünde, moleküler genetik test yaklaşımları tek gen analizi veya *SLC22A5* geninin yer aldığı çoklu gen paneli kullanımını içerebilir. Ayrıca yenidoğan veya bebeklik döneminde kritik durum varlığında, hızlı sonuç veren ekzom veya genom dizileme analizi çalışılması gerekebilir (6). Primer karnitin eksikliğinin ayırıcı tanısında organik asidemiler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve edinsel durumlar da dahil olmak üzere diğer kalıtsal metabolik bozukluklarla ilişkili ikincil karnitin eksikliği yer almaktadır. Serbest ve toplam karnitin düzeyi, plazma açilkarnitin profili ve idrar organik asit analizi, yağ asidi oksidasyon bozukluklarını ve organik asidemileri primer karnitin eksikliğinden ayırt etmede yararlı olabilir (4).

Primer karnitin eksikliği, otozomal resesif kalıtım gösterir. Her iki ebeveynin de *SLC22A5* patojenik varyantı için heterozigot olduğu biliniyorsa, etkilenen bir bireyin her kardeşinin gebelik sırasında etkilenme olasılığı %25, asemptomatik taşıyıcı olma olasılığı %50 ve etkilenmemiş ve taşıyıcı olmama olasılığı %25'tir. Etkilenen bir aile üyesinde *SLC22A5* patojenik varyantları tespit edildikten sonra, risk altındaki akrabalar için moleküler genetik taşıyıcı testi ve prenatal/preimplantasyon genetik testin yapılması mümkündür. Hastalık riski yüksek olan her yaştaki tüm kardeşlerin genetik test ile taranması, tedavi ve önleyici tedbirlerden fayda görecektir olanları mümkün olan en erken aşamada belirlemek için gereklidir. Ailede bilinen bir *SLC22A5* patojenik varyantı mevcutsa, risk altındaki kardeşlerin genetik durumunu açıklığa kavuşturmak için moleküler genetik test yapılabilir. Şayet ailedeki patojenik varyantlar bilinmiyorsa, plazmadaki serbest karnitin konsantrasyonların ölçülmesi önerilmektedir. Serbest karnitin konsantrasyonları düşükse, kültürlenmiş deri fibroblastlarında karnitin düzeyinin ölçülmesi ile primer karnitin eksikliği için daha ileri değerlendirme yapılabilir (3,7).

Açilkarnitin profil (ACP) analizi, mitokondriyal yağ asidi β -oksidasyonu ile organik asit metabolizmasındaki bozuklukların biyokimyasal düzeyde değerlendirilmesinde kullanılan temel tanısal yöntemlerden biridir. Bu analiz, özellikle kalıtsal metabolik hastalıkların taranması ve tanısında önemli bir yere sahiptir. ACP, farklı zincir uzunluklarına sahip açilkarnitin türlerinin kantitatif ölçümü yoluyla, hücre içi metabolik yollarda meydana gelen aksaklıkların dolaylı göstergelerini sunar (8).

ACP sonuçları, orta zincirli açil-CoA dehidrojenaz (MCAD) eksikliği başta olmak üzere, kısa, orta ve uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluklarının

tanısında yüksek tanısal değ er taşımaktadır (9). Bununla birlikte, bazı olgularda elde edilen biyokimyasal paternler özgül olmayabilir veya klinik tablo ile tam uyum göstermeyebilir. Bu gibi durumlarda, kesin tanıya ulaşılabilmek için moleküler genetik analizler, enzim aktivite ölçümleri veya organik asit analizleri gibi tamamlayıcı ileri tetkiklerin yapılması gerekmektedir.

Açilkarnitin profilinde saptanan bozukluklar, genellikle kısa, orta ve/veya uzun zincirli açıl-CoA türlerinin hücre içinde birikimi ile karakterizedir. Mitokondriyal matriks, sitozol ve peroksizom gibi farklı hücresel kompartmanlarda eksprese edilen  eşıtlı karnitin açıl-CoA transferaz enzimleri, bu birikmişı a ıl-CoA moleküllerinin karnitin ile esterleşmesini sağlayarak a ilkarnitinlerin oluşıumuna aracılık eder (8). Ortaya çıkan açilkarnitin paternleri, ilgili metabolik yolakta meydana gelen blokajın yeri ve niteliği hakkında önemli ipuçları sağlamaktadır.

Klinik uygulamada açilkarnitin türlerinin kantitatif analizi; ya  asidi oksidasyon bozuklukları, organik asidemiler, karnitin döngüsü defektleri ve bazı mitokondriyal hastalıkların tanı, tarama ve izleminde kullanılmaktadır. Bu kapsamda ACP, hem yenidoğan tarama programlarında hem de semptomatik hastalarda metabolik değerlendirme sürecinin vazgeçilmez bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (9).

Karnitin ve karnitin esterleri, biyolojik olarak aktif olmaları nedeniyle neredeyse tüm biyolojik sıvılarda saptanabilmektedir. Klinik uygulamada hangi biyolojik sıvının tercih edileceği, analizin amacı ve klinik senaryoya bağlı olarak de işıkenlik göstermektedir. Açilkarnitin türlerinin konsantrasyonları, kullanılan numune tipine göre farklılık gösterebilmekte; özellikle plazma açilkarnitin düzeyleri her zaman doku içi konsantrasyonları yansıtmayabilmektedir(8). Bu nedenle açilkarnitin profil (ACP) analizinde; plazma ve serum, kuru kan damlası, safra, idrar, amniyotik sıvı ve kültür edilmişı fibroblast örnekleri klinik ve araşıtırma amaçlı olarak kullanılabilir (8,10).

Ya  asidi oksidasyon bozuklukları ve organik asidemilerin saptanmasında en yüksek tanısal duyarlılık, plazma, serum, tam kan ve idrar örneklerinin akut hastalık veya metabolik dekompanasyon döneminde toplanması ile elde edilmektedir. Preanalitik stabilite açısından değerlendirildiğinde, oda sıcaklığında plazma a ilkarnitinlerinin stabilitesi genellikle 2 günden kısa olup; kuru kan damlası örnekleri ise yaklaşık 2 haftaya kadar stabilitesini koruyabilmektedir. Daha d şı ık sıcaklıklarda saklama, örneklerin stabilitesini anlamlı ölçüde uzatabilmektedir. Açilkarnitin türleri arasında stabilite açısından farklılıklar bulunmakta olup, kısa zincirli a ilkarnitinlerin uzun zincirli türlere kıyasla daha kararsız olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ACP analizini gerçekleştiren laboratuvarların, kendi uygulamalarına özgü uygun örnek işleme, taşıma ve saklama koşıullarını açık biçimde tanımlamaları gerekmektedir (8).

Diyetle ilişkili faktörler, açilkarnitin profilleri üzerinde belirgin etkilere sahiptir. Orta zincirli trigliserit (MCT) içeren mamalar, açlık durumu, ketojenik diyet, karnitin takviyesi ve total parenteral beslenme gibi durumlar ACP sonuçlarını etkileyebilmektedir. Karnitin yetersizliği, vücut sıvılarındaki açilkarnitin konsantrasyonlarını düşürerek ACP testinin duyarlılığını azaltabilmektedir. Buna karşılık, karnitin takviyesi kan açilkarnitin düzeylerini ve idrarla atılımını artırmakta; bu durum ise açilkarnitin profilinin yorumlanmasını güçleştirebilmektedir. Ek olarak, böbrek yetmezliği kısa ve orta zincirli dikarboksilik asit türevli açilkarnitin türlerinde artışa yol açarken, karaciğer disfonksiyonu özellikle uzun zincirli dikarboksilik asit türevli açilkarnitinlerde artış ile ilişkili bulunmuştur (8).

ACP analizini klinik hizmet kapsamında sunan laboratuvarlar, çoğunlukla analitik platform olarak akım enjeksiyon analizine dayalı tandem kütle spektrometresi (FIA-MS/MS) yöntemini kullanmaktadır. Güncel MS/MS tabanlı yaklaşımlarda, izobarik ve izomerik bileşiklerin ayrımını sağlamak amacıyla sıvı kromatografisi (LC) basamağının analitik sürece entegre edilmesi giderek yaygınlaşmaktadır. Bildirilmiş diğer analitik yöntemler arasında gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS), radyo-yüksek performanslı sıvı kromatografisi (radio-HPLC) ve kapiler elektroforez yer almaktadır(8,11).

Tüm kompleks metabolik profillerde olduğu gibi, açilkarnitin analizinin klinik açıdan anlamlı olabilmesi; yalnızca analitik yeterlilikle sınırlı olmayıp, sonuçların kapsamlı biçimde yorumlanmasını ve klinik bağlamı dikkate alan, bilgilendirici bir raporlama sürecini de zorunlu kılmaktadır (8).

Referanslar

1. Rasmussen J, Nielsen OW, Janzen N, Duno M, Gislason H, Køber L, Steuerwald U, Lund AM. Carnitine levels in 26,462 individuals from the nationwide screening program for primary carnitine deficiency in the Faroe Islands. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37:215-22.
2. Ji X, Ge Y, Ni Q, Xu S, Xiong Z, Yang L, Hu L, Cao Y, Lu Y, Wei Q, Kang W, Zhuang D, Zhou W, Dong X. Primary carnitine deficiency: estimation of prevalence in Chinese population and insights into newborn screening. *Front Genet*. 2023;14:1304458.
3. El-Hattab AW, Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab*. 2015;116:107-12.
4. Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C:77-85.
5. Lodewyckx P, Issa J, Gaschignard M, Lamireau D, De Lonlay P, Servais A, Barth M, Courapiéd S, Morin G, Benbrik N, Maillot F, Babuty D, Labarthe F, Lefort B. Systemic primary carnitine deficiency induces severe arrhythmia due to shortening of QT interval. *Mol Genet Metab*. 2023;140:107733.
6. Koleske ML, McInnes G, Brown JEH, Thomas N, Hutchinson K, Chin MY, Koehl A, Arkin MR, Schlessinger A, Gallagher RC, Song YS, Altman RB, Giacomini KM. Functional genomics of OCTN2 variants informs protein-specific variant effect predictor for carnitine transporter deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119:e2210247119.
7. Crefcoeur L, Ferdinandusse S, van der Crabben SN, Dekkers E, Fuchs SA, Huidekoper H, Janssen M, Langendonk J, Maase R, de Sain M, Rubio E, van Spronsen FJ, Vaz FM, Verschoof R, de Vries M, Wijburg F, Visser G, Langeveld M. Newborn screening for primary carnitine deficiency: who will benefit? - a retrospective cohort study. *J Med Genet*. 2023;60:1177-85.
8. Miller MJ, Cusmano-Ozog K, Oglesbee D, Young S. Laboratory analysis of acylcarnitines, 2020 update: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2021; 23(2):249–58.
9. Kivilompolo M, Öhrnberg L, Orešič M, Hyötyläinen T. Rapid quantitative analysis of carnitine and acylcarnitines by ultra-high performance-hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2013; 1292:189–94.
10. Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Springer, 6th ed., 2016
11. Scott D, Heese B, Garg U. Quantification of free carnitine and acylcarnitines in plasma or serum using HPLC/MS/MS. *Methods Mol Biol*. 2016;1378:11–19.

BÖLÜM 74

Dental Anksiyete

Nur Küçükyıldız Dindar¹

¹ Uzman Diş Hekimi, Konya Meram Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi
0000-0002-5006-5625

Dental anksiyete nedir, anksiyete sahibi hastaların tespiti nasıl yapılır?

Korku ve anksiyete (kaygı) kavramları birbiriyle ilişkili ve benzer kavramlar olsa da literatürde farklı kullanımlarının olduğunu bilmekte fayda vardır. Anksiyete, korkulan bir nesne veya durumla karşılaşmadan önce hissedilen duygusal durumken; korku ise bu nesne veya duruma verilen gerçek veya etkinleştirilmiş tepkidir. Fobi ise bu alanda uzmanlaşmış bir psikolog veya psikiyatrist tarafından konulan tanıya göre daha sınırlı bir şekilde özel bir nesne veya duruma karşı hissedilen korku veya uzaklaşma ile karakterize zihinsel bir problemdir (APA, 2000). Aslında anksiyete, bireylerin kendilerini tehlikeli bir durumla karşılaştıklarında geliştirdikleri normal bir savunma mekanizmasıyken; anksiyete bozuklukları, bu savunma mekanizmasının aşırı veya yetersiz yanıtlarla dengesizleşmesidir (Marks ve Nesse 1994).

Güncel diş hekimliği pratiğinde gelişen teknoloji ve materyaller sayesinde diş hekimlerinin dental problemleri yönetebilmesi daha kolaylaşmıştır. Ayrıca toplumun ağız ve diş sağlığı hakkında bilinci gelişmiştir. Buna rağmen dünya genelinde hastaların oldukça yaygın bir şekilde dental anksiyeteden muzdarip olduğu ve bu durumun diş hekimleri için yönetilmesi güç bir problem olduğu bilinmektedir (Köroğlu ve Durkan 2010; Kumar vd., 2009; Marks vd., 1994). Dental anksiyete hastaların diş tedavilerine karşı duydukları korku ve endişe ile meydana gelen hastaların tanımlarken zorlandığı huzursuzluk halidir (Adasal, 1976). Kaygı, otonom sinir sistemini harekete geçirmesiyle kan basıncı, kalp atış hızı, solunum hızı, gastrointestinal sistem motilitesi ve kalp debisi gibi istemsiz vücut fonksiyonlarını artırır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini adrenalin salgıladığında, sempatik sinir sistemi harekete geçer ve savaş ya da kaç tepkisini tetikler. Bunun sonucunda ağrı eşiğinin düşmesi, iyileşmenin yavaşlaması ve tedavi sonrası ağrının artması gibi diş hekiminin baş etmekte zorlanacağı birtakım durumlar meydana gelir (Gujjar vd., 2017; Işık vd., 2017; Mejía-Rubalcava vd., 2015; Thoma vd., 2015).

Anksiyetik hastalarda; terleme, titreme, çene kilitlenmesi, dişlerin birbirine çarpması, nefes almada düzensizlik, sık ürinyasyon, senkop, ağız kuruluğu, boğaz temizleme, kaslarda spazm ve gerginlik gibi psikofizyolojik cevaplar ve hiperaktivite, aceleci olma, panik olma, zayıf hafıza, kafa karışıklığı, kelimelerde tökezleme, sandalye kenarına oturma/öne eğilme, dergileri hızlı karıştırma gibi davranışsal ve duygusal yanıtlar da gözlemlenebilir (Appukuttan vd., 2016; Kumar vd., 2009). Anksiyetik hastaların teşhisi hekim tarafından ayrıca aşağıdaki yöntemlerle yapılabilir:

1) Yarı yapılandırılmış görüşme

Bu görüşmeler hekimin sakin ve soğukkanlı bir şekilde hastasına dental korkuları ve kaygıları ile ilgili önce birkaç açık uçlu soru sormasının ardından aldığı yanıtlar sonucunda daha derinlemesine sorular sormasını içerir. Sorulan sorular hastanın mevcut ziyaretin nedenini, hastanın önceki diş tedavileri sırasında yaşadığı deneyimi, temel korku, endişeleri ve beklentileri gibi temel konuları ele alır. Bu görüşme sonrasında diş hekiminin bazen psikolog ve/veya psikiyatristlerle koopere çalışması gerekebilir (Appukuttan, 2016).

2) Anksiyete anketleri

Anksiyetik hastaları değerlendirmek için tek maddeli ve çok maddeli skalalar mevcuttur. Bu anketlerin sonucuna göre hastalar hafif/orta/aşırı düzeyde anksiyetik ve dental fobik olarak kategorize edilir. Sıklıkla kullanılan çok maddeli skalalara aşağıdaki örnekler verilebilir:

- Corah'ın Diş Kaygısı Ölçeği (CDAS) (Corah, 1969)
- Değiştirilmiş Diş Kaygısı Ölçeği (MDAS) (Humphris vd., 1995)
- Spielberger Durum-Sürekli Kaygı Envanteri (Spielberger, 1985)
- Kleinknecht ve arkadaşlarının Diş Korkusu Anketi (DFS) (Kleinknecht vd., 1973)
- Stouthard ve ark.'nın Diş Kaygısı Envanteri (Stouthard vd., 1993) ve
- Gatchel'in 10 puanlık korku ölçeği (Gatchel, 1989)

Popüler tek maddeli anketlere ise aşağıdaki örnekler verilebilir:

- Seattle anketi (Moore vd., 1993)
- Diş Kaygısı Sorusu (Neverlien, 1994)
- Finlandiya'ya özgü tek bir diş kaygısı sorusu (Viinikangas vd., 2007)
- Tek maddeli diş kaygısı ve korkusu sorusu (Armfield, 2011) ve
- Görsel analog ölçeği (Luyk vd., 1988)

Her biri limitasyonları sebebiyle altın standart olarak kabul görmese de güncel olarak en sık kullanımına başvuru CDAS, MDAS ve DFS'dir (Armfield, 2010,2011).

3) Objektif ölçümler

Objektif ölçümler arasında kan basıncı, nabız hızı, nabız oksimetresi, parmak sıcaklığı ve galvanik cilt tepkisi değerlendirmeleri yer alır. Galvanik cilt tepkisi; anksiyete sonucu epidermal ter bezinden salgılanan terin elektriksel değişikliğe sebep olması ve onun ölçümüyle elde edilen değerdir ve anksiyete ölçümü için oldukça güvenilir bir metottur (Caprara vd., 2003).

Dental anksiyete etiyolojisi

Dental anksiyete çok yönlü kompleks bir olgudur ve hiçbir parametre tek başına anksiyetenin kaynağı olarak gösterilemez (Hmud ve Walsh, 2009). Bunlar;

- Geçmişte özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde deneyimlenen uzun, yorucu veya ağrılı işlemleri içeren olumsuz ve travmatik dental tedaviler (koşullandırma deneyimi)
 - Kaygılı aile üyeleri, yaşlıları veya medyadan dolayı öğrenme
 - Nevrotizm, öz bilinç gibi bireysel kişilik özelliklerine sahip olunması
 - Diş hekimi ve personellerin hasta ile yaşadığı iletişimsel problemler (anlayışsız, iğneleyici, kızgın, küçümseyici tavırlar, yapılan işlemlerin açıklama yapılmadan uygulanması)
- Çevresel faktörler (muayene odasının tasarımı, bekleme süresi, başka hastaların sızlanması, ekipmanların görüntüsü-sesi-kokusu)
- Zorlu veya uzun süren dental tedaviler (cerrahi işlemler, kök kanal tedavisi, bulantı refleksini tetikleyen prosedürler)
- Ayrıca ağrı korkusu, kan-yaralanma korkusu, bilinmeyen korkusu, güven eksikliği ve ihanet korkusu, cıva zehirlenmesi korkusu, radyasyona maruziyet korkusu, boğulma ve/veya kusma korkusu, dental ünite çaresizlik hissi ve buna bağlı gelişen kontrol kaybı korkusu gibi bazı korkuların da dental anksiyeteyi tetiklediği bilinmektedir (Agras vd., 1969; Alwin vd., 1991; Armfield ve Heaton, 2013; Benjamin vd., 1996; Eli vd., 2004; Locker vd., 1997; Milgrom vd., 1995; ter Horst ve de Wit , 1993).

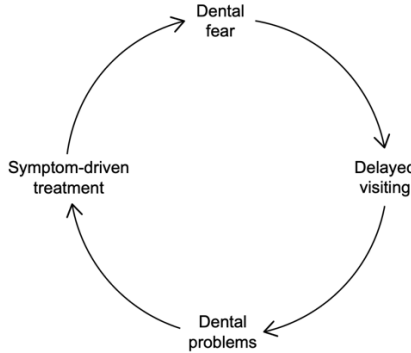
Dental anksiyete prevalansı

Dental anksiyete en çok korkulan durumlar arasında 5. sıradadır (Stouthard ve Hoogstraten, 1990). Farklı çalışmalar göstermiştir ki toplumun 5-20%'si dental anksiyeteden muzdariptir (Peretz ve Zadik, 1994; Stouthard ve Hoogstraten, 1990; ter Horst ve de Wit, 1993). Dental anksiyete her yaşta görülmekle birlikte; görülme sıklığının yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir (Hakeberg vd., 1992; Locker ve Liddell, 1991; Stouthard ve Hoogstraten, 1990; Thomson vd., 1996). Ayrıca dental anksiyetesi olan hastalar en kötü tecrübelerini daha erken dönemlerde yaşadıklarını bildirmişlerdir (Alwin vd., 1991; Peretz vd., 1999; Smyth, 1993). Cinsiyetin dental anksiyete üzerinde etkileri incelenmiştir ve dental anksiyetenin kadınlarda erkeklerle kıyaslandığında daha fazla gözlendiğini bildiren birçok çalışma (Caltabiano vd., 2018; Hakeberg vd., 1992; Kheir vd., 2019; Moore vd., 1993; Neverlien, 1990; Zinke vd., 2019) mevcut olmakla birlikte bu görüşe katılmayan çalışmalar da bildirilmiştir (Dou vd., 2018; Economou, 2003). Ayrıca düşük gelir düzeyi ve eğitim seviyesine sahip

bireylerin, kırsal bölgede ikamet eden bireylerin ve daha önce herhangi bir dental tedavi yaptırmamış bireylerin dental anksiyeteye daha yatkın olduğu bildirilmiştir (Doerr vd., 1998; Marakoğlu vd., 2003).

Dental anksiyetenin sonuçları

Kaygılı bireyler diş tedavisi sırasında olumsuz veya korkunç bir olayla karşılaşacaklarını düşündükleri için diş hekimine gitmekten kaçınırlar, diş hekimi randevusu alırken tereddüt yaşarlar ve mevcut randevularını sürekli erteleme/iptal etme eğilimi gösterirler. Son 5 yılda diş hekimine başvurmayan hastaların daha yüksek dental anksiyete seviyesine sahip hastalar olduğu tespit edilmiştir. Bu bireylerde; periodontal olarak sağlıklı, çok sayıda çürük diş, fazla sayıda diş kaybı, az sayıda restorasyonun olduğu tipik bir ağız içi görüntü mevcuttur (Locker ve Liddell, 1991; Spielberger, 1985; van Wijk ve Hoogstraten, 2003). Kaygılı bireyler yalnızca ciddi diş ağrısı ile karşılaştıkları durumda diş hekimine başvururlar ki bu durum genellikle kompleks, uzun süren ve ek maliyete ihtiyaç duyulan tedavilerin uygulanmasını gerektirir. Bu tedaviler de anksiyete ve korku seviyesini daha da arttırarak ilerideki muhtemel diş hekimi randevularına gitmekten tamamen kaçınmalarına sebep olur ve sonuç olarak bu durum iyi yönetilmediği takdirde kaygılı bireylerin diş hekimi korkusu kısır bir döngü halini alır (Şekil 1) (Armfield vd., 2007; Eitner vd., 2006; Moore ve Brødsgaard, 2001).



Şekil 1: Diş hekimi korkusunun kısır döngüsü

İşlem öncesi ağrı olmasının hastanın dental anksiyetesini daha çok arttırdığı; aynı zamanda anksiyete mevcudiyeti de hastanın ağrı eşiğini düşürerek mevcut ağrıyı daha abartılı bir şekilde hissetmesine sebep olur (Weisenberg vd., 1984). Koopore olmayan ve ağrı eşiği düşmüş hasta; diş hekiminin strese girmesini ve bu durumu yönetebilmesini zorlaştırmaktadır (Moore ve Brødsgaard, 2001). Böyle zorlu ve gerilimli bir seansta endodontik tedavi sırasında yapılan vitalite

testinin yanlış tanıya yol açabileceğini bildiren çalışma mevcuttur (Eli, 1993). Ayrıca yüksek anksiyeteli hastalar yapılan tedavinin sonuçlarından memnun olmama ve diş hekimine karşı olumsuz tutum sergileme eğilimi göstermektedir (Doerr vd., 1998) ancak diş hekiminin yeterliliği konusunda şüphesi bulunan hastaların dental anksiyete seviyesi daha fazladır (Rouse ve Hamilton, 1990).

Amerikan psikiyatri birliği; kaygı bozukluğu ve fobinin; bireyin günlük rutinini, iş yada okul hayatını ve sosyal ilişkilerini anlamlı düzeyde olumsuz yönde etkilediğini ve bireyin özgüvenini zedelediğini bildirmiştir (APA, 2013). Yapılan bir çalışma dental anksiyetesi olan çocukların; olmayan çocuklara kıyasla daha düşük seviyede sosyal ve duygusal iyilik halinde olduğunu belirlemiştir. Ayrıca anksiyeteye bağlı kötü ağız sağlığı; ağrı, yeme zorluğu, uyku düzeninde bozulma, kendi kendine ilaç kullanımında artış gibi yaşam kalitesini düşürebilecek faktörlere yol açmaktadır (Cohen vd., 2000; Luoto vd., 2009). Bununla birlikte güncel çalışmalar kötü ağız sağlığının ve dolayısıyla dental anksiyetenin bireyleri kardiyovasküler hastalık gibi daha ciddi sağlık sorunları riski ile karşı karşıya getirebileceğini vurgulamıştır (Frisbee vd., 2010). Gordon ve arkadaşları, diş hekimi anksiyetesini bir halk sağlığı sorunu olarak kabul etmiş ve bu durumun ağız sağlığı ve genel sağlık üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle bu hastalara özel önem gösterilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (Gordon vd., 2013).

Dental anksiyeteli hastaların yönetimi

Dental anksiyete oluşmasında çok fazla etken sorumlu olduğundan yönetimi için ne yazık ki tek bir tedavi yöntemi yeterli değildir (Appukuttan, 2016).

Dental kaygı sahibi hastalar randevularından önce oldukça streslidir. Bu hastalarla randevu için görüşme sağlamak bile anksiyetelerini tetikleyebilir (Kaplan ve Fishbein, 1988). Hekimin telefonda kendisini tanıttırmasının ardından yalın bir anlatımla bilgi verip hastanın anksiyetesi sebebiyle yaşadığı endişe ve korkularını gidermesi; hastanın randevusuna gelmesi için cesaretini arttırabilir. Bu hastalar kalabalık ve gürültülü ortamlarda rahatsız olabilir ve kaygı seviyelerinde artış meydana gelebilir. Bu nedenle klinik işleyişi gözetilerek daha sakin saatlerde randevular oluşturulması önerilir.

Diş kliniği bekleme salonları dental korku ve anksiyetenin başlamasında önemli bir rol oynayabilir. Yardımcı personelin güleryüzlü olması klinikte daha pozitif bir atmosfer yaratarak hastanın kendisini daha rahat hissetmesini sağlayacaktır. Bekleme salonları tasarlanırken ferah ve sakin olması, parlak ışıklardan kaçınılması, farklı alanlardan yeterli sayıda dergi ve kitap bulundurulması, duvarların farklı poster veya tablolar ile süslenmesi hastaların dikkatini dağıtabilir. Hafif bir müzik bu hastaları tedavi öncesinde rahatlatarak

tedavi sürecine katkı sağlayabilir (Bare ve Dundes, 2004). Kesilmiş dentin veya ojenol gibi bazı spesifik ilaçların kokusu anksiyetenin kaynağı geçmiş travmaların hatırlanmasına neden olabilir. Lavanta gibi uçucu yağlar bu kokuları gölgeleyebilir ayrıca anksiyolitik etki göstermesi ile ruh halini iyileştirebilir. Anksiyetesi olan hastaların uzun süre bekletilmemesi büyük önem taşımaktadır. Çünkü bekleme süresinin artması; hastalara geçmişte deneyimlediği olumsuz olayları hatırlatabilir ve böylece mevcut kaygı seviyesini arttırabilir (Kritsidima vd., 2010; Malamed, 1989).

Ön görüşmenin ünitte uzak sakin bir ortamda yapılmasında fayda vardır. Ayrıca enjektör, delici-kesici aletler veya cerrahi ekipmanlar göz önünde bulundurulmamalı veya üzerleri örtülü olmalıdır. Diş hekimi, hastanın medikal ve dental anamnezini aldıktan sonra anksiyete öyküsünü dikkatlice dinlemelidir. Bunu göz teması kurarak, sakin, güleryüzlü ve onu anladığını hissettiren bir yüz ifadesi ile önyargısız bir şekilde yapmalıdır. Dental anksiyetesinin kaynağı ve düzeyi, geçmişte yaşadığı deneyimleri, hastanın beklentileri ve ihtiyaçları hakkında bilgi almak uygun bir tedavi planı oluşturmada yardımcı olacaktır. Hastaya söylediklerinin ciddiye alındığı hekim tarafından hissettirilmeli ve kaygının normal bir duygu olduğunun ifade edilmesi diş hekimi ve hasta arasında bir güven ilişkisi oluşturacaktır (iatrosedasyon). Bu aşamada hastaların psikolojik durumu ve geçmiş travmaları detaylı incelenip gerekli görüldüğü durumda psikolog veya psikiyatriste konsülte edilmesi gelecek diş tedavilerinin daha konforlu ve stressiz geçmesine olanak sağlayacaktır (Botto, 2006; Corah, 1988; Kömerik ve Muğlalı, 2005; Köroğlu ve Durkan, 2010; Malamed, 1989).

Diş hekimi tarafından hastaya yapılacak tedavi süreci ve post-op ağrı bilgilendirmesinin anksiyeteyi azalttığı bildirilmiştir (Kömerik ve Muğlalı, 2005; Litt vd., 1999). Tedavi prosedürüne dair bilgi vermek hastanın bilinmeyen korkusunun önüne geçerken işlem için kendini daha hazır ve rahat hissetmesine olanak sağlar. Post-op bilgilendirme ise hastaların çaresizlik ve bağımlılık korkularını engelleyerek daha stressiz olmalarını sağlar (Kömerik ve Muğlalı, 2005; Malamed, 1989).

Dental anksiyete temel olarak psikoterapötik müdahaleler, farmakolojik yaklaşımlar ya da her ikisinin kombinasyonu ile yönetilmektedir. Bu seçim kararında hekimin bilgi ve tecrübe birikimi ile hastanın; yaşı, anksiyete düzeyi, kişisel özellikleri, klinik durumu ve iş birliği düzeyi belirleyicidir (Appukuttan, 2016).

1) Psikoterapötik müdahaleler

Bilişsel davranışçı terapi

Bu yöntem, bireyde yerleşmiş olan olumsuz ve çarpıtılmış düşünce ile davranış kalıplarının dönüştürülmesini amaçlar. Günümüzde, duruma özgü anksiyetenin kontrol altına alınmasında en yaygın kullanılan psikolojik müdahalelerden biri olarak kabul edilmektedir (Getka ve Glass, 1992). Ancak, bu terapötik yaklaşımın klinik uygulamalara dâhil edilebilmesi için dış hekimlerinin bu alanda özel bir eğitimin geçmeleri gereklidir (Berggren vd., 2000).

Gevşeme Terapisi ve Uygulama Teknikleri

Gevşeme terapisi, psikolojik ve fizyolojik uyarıcılara karşı sempatik sinir sistemi yanıtını baskılayarak kalp atım hızı, solunum sayısı ve kan basıncında düşüş sağlar. Bu yöntem, anksiyete, stres ve depresyon düzeylerinin azaltılmasında etkili bir psikofizyolojik müdahale olarak öne çıkmaktadır (Park vd., 2019). Özellikle motivasyonu yüksek ve tedaviye aktif katılım gösteren bireylerde olumlu sonuçlar elde edilmektedir (Hmud ve Walsh, 2009).

Bu amaçla geliştirilmiş çeşitli gevşeme teknikleri mevcuttur:

- **Progresif Kas Gevşetme (Jacobson Tekniği):** En sık kullanılan gevşeme yöntemi olup, kas gruplarının belirli bir sırayla 5–7 saniye kasılması ve ardından yaklaşık 20 saniye boyunca gevşetilmesi esasına dayanır. Uygulama, ayaklardan başlanarak baş ve boyun bölgesine kadar tüm vücut kaslarını kapsar (Hmud ve Walsh, 2009; Jacobson, 1938).

- **Kısa Süreli ya da Fonksiyonel Gevşeme:** Bu teknikte bireyler, hafif eklem hareketleri yaparken bedensel duyularına odaklanır. Rahat nefes alma eşliğinde gerçekleştirilen uygulama, beden farkındalığını artırarak stresin fizyolojik etkilerini azaltmayı hedefler (Lahmann vd., 2009).

- **Otojenik Gevşeme:** Bireyin öznel telkinlerle kas gerginliğini azaltması ve solunumu kontrol altına alması amaçlanır. Uygulama sessiz, loş ve rahat bir ortamda gerçekleştirilmelidir (Pikoff, 1984).

- **Ost Tekniği:** Bu yöntemde bireylerden, anksiyeteye dair hissettiklerini kaydetmeleri istenir. Böylece kişi, kaygı belirtilerinin farkına varır ve bu farkındalık üzerinden gevşeme sağlanır (Ost, 1987).

- **Derin Gevşeme / Diyaframatik Solunum:** Bu teknikte bireylere, yavaş ve ritmik şekilde diyaframı kullanarak solunum yapmaları öğretilir. Bu sayede göğüs bölgesindeki kas gerginliği azalırken vücuda daha fazla oksijen alınır. Yöntem, biyogeribildirim veya imgeleme teknikleriyle desteklenebilir (Biggs vd., 2002; Hainsworth vd., 2005).

- **Gevşeme Tepkisi:** Herbert Benson tarafından geliştirilen ve transandantal meditasyon temelli bir yaklaşımdır. Meditatif odaklanma ile bedensel gevşeme hedeflenir (Benson vd., 1974).

Dikkat dağıtma

Bu teknik, hastanın dikkatini olumsuz çevresel uyaranlardan uzaklaştırarak, işitsel veya görsel teknolojik araçlar aracılığıyla farklı bir odak noktasına yönlendirmeyi amaçlar. Müzik terapisi ve sanal gerçeklik uygulamaları, dikkat dağıtma yöntemleri arasında yer alan yaygın müdahalelerdendir (AAPD, 2004).

Sistematik Duyarsızlaştırma ve Maruz Bırakma Terapisi

Joseph Wolpe tarafından geliştirilen bu terapi yöntemi, imajinatif (*in vitro*) ya da gerçek yaşam ortamında (*in vivo*) uygulanabilmektedir. Müdahale sürecinde hastalardan, korku ve anksiyete yaratan durumları en hafiften en şiddetlisine doğru sıralamaları istenir. Ardından hastalara, gevşeme ve nefes egzersizleri öğretilir. Tedavi sürecinin ilerleyen aşamalarında, birey bu kaygı uyandıran durumlara kademeli ve kontrollü bir şekilde maruz bırakılır. Sanal gerçeklik uygulamaları da *in vitro* maruz bırakma teknikleri arasında yer almaktadır (Wolpe, 1954).

Olumlu pekiştirme

Olumlu pekiştirme, dental anksiyetesi olan hastalarda **istenen işbirlikçi** davranışların artırılmasında etkili bir davranış yönetim tekniğidir. Bu yöntem, hastanın tedavi sürecinde sergilediği uyumlu ve olumlu davranışların hemen ardından ödüllendirilmesiyle, bu davranışların tekrar edilme olasılığını artırmayı amaçlar.

Diş tedavisine yönelik kaygı ve korku yaşayan bireylerde, olumlu pekiştirme; hastanın klinik ortamda kendini daha güvende ve motive hissetmesini sağlar. Kullanılan pekiştiriciler arasında sıcak ve yatıştırıcı bir ses tonuyla konuşma, güleryüzlü mimikler, sözlü övgüler (örneğin "çok iyi gidiyorsun", "harika bir iş çıkardın") ve uygun fiziksel jestler (örneğin çocuk hastalarda hafif bir dokunuş ya da baş okşama) yer alabilir. Bu yaklaşımların etkili olabilmesi için;

- Hastanın **bireysel özelliklerine göre uyarlanması**,
- **Sıklıkla ve zamanında** kullanılması,
- Farklı pekiştirici türlerinin birlikte ve dönüşümlü şekilde kullanılması önemlidir (Roberts vd., 2010)

Kontrolün artırılması

Tedavi süreci üzerinde kontrol kaybı, anksiyete oluşmasında önemli bir rol alır. Hastaya tedavi sürecinde nelerle karşılaşacağı ve güvenliğini sağlamak adına

hangi önlemlerin alındığı konusunda bilgi vermek, bu süreci olabildiğince konforlu hâle getirmeye yardımcı olacaktır. Kontrol hissi, bilgi verme (bilgilendirici kontrol) ve davranışsal kontrol yoluyla sağlanabilir. Bilgilendirici kontrol; “anlat-göster-uygula” (tell-show-do) ve modelleme (modeling) teknikleri aracılığıyla gerçekleştirilebilir. Davranışsal kontrol ise hastaya tedavi süreci üzerinde kontrol sahibi olduğu hissini vermeyi amaçlar. Bu, hastaya işlemi durdurmak için dış hekimine bir sinyal verme imkânı tanıyarak sağlanır; bu yaklaşım hastanın hem kontrol hissini hem de dış hekimine olan güvenini artırır. Sinyal, işlemi durdurmak için hastanın elini kaldırması kadar basit olabilir. Belirli sinyaller, tedavi öncesinde kararlaştırılabilir. Dış hekiminin, hastayla önceden anlaşıldığı şekilde işlemi durdurması önemlidir; bu kurala uyulmaması, güven ilişkisinin zedelenmesine yol açar. Ayrıca hastalara işlem sırasında aynayla süreci izleme imkânı da verilerek kontrol hissi güçlendirilebilir (Roberts vd., 2010).

Biyolojik geribildirim

"Uygulamalı psikofizyolojik geribildirim" olarak da adlandırılmaktadır. Zihin-beden etkileşimine dayalı olan bu terapiyle, hastanın izlenen fizyolojik süreç üzerinde **öz-düzenleme** becerisi kazanması amaçlanır. Güncel çalışmalar, **solunum hızına dayalı biyogeribildirim cihazlarının**, operasyon öncesi genel anksiyete düzeylerini azaltmada etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu teknolojinin klinik uygulamalara entegre edilebilmesi, yalnızca özel ekipmanları değil, aynı zamanda bu konuda eğitim almış bir dış hekiminin varlığını da gerektirir (Milgrom vd., 2009; Morarend vd., 2011).

Hipnoterapi

Yunan kökenli “*hypnos*” (uyku) kelimesinden türetilen klinik hipnozda; hipnotistin telkinleriyle deneği spesifik düşünce ve imgelere odaklandırması amaçlanır. Hipnoterapi, tedavi sırasında korku ve ağrıyı azaltmak, gevşemeyi artırmak amacıyla “rahatlatıcı müzik” eşliğinde ya da müziksiz olarak ses kayıtlarının kullanıldığı, invaziv olmayan ve daha eski bir müdahale yöntemidir. Yapılan bir meta-analitik derlemede, deneklerin 75%’inin hipnoz sonrasında ağrı algısında azalma yaşadığı gösterilmiştir. Diğer çalışmalar da hipnozun anksiyete düzeyini azaltmada etkili olduğunu ve bireylerin stresli dış tedavi süreçleriyle başa çıkmalarına yardımcı olabildiğini ortaya koymuştur. Ancak, hipnozun dış hekimliği kliniklerinde rutin olarak uygulanabilirliği ve etkinliğinin değerlendirilmesi için daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır (Glaesmer vd., 2015).

Akupunktur

Vücudun çeşitli bölgelerine (akupunktur noktaları) iğnelerin batırılmasıyla hastalıkları tedavi etmeyi amaçlayan tekniktir. Auriküler akupunkturun sempatik

sinir sistemini baskılayarak ve nöradrenalin üretimini inhibe ederek anksiyeteyi hafiflettiği ortaya konmuştur. Literatürde dental tedaviden önce uygulanan auriküler akupunkturun, tedavi öncesi anksiyetenin etkili bir şekilde azaltılmasını sağladığını bildiren umut verici çalışmalar mevcuttur. Uygulaması basit, ekonomik ve minimal invaziv olan bu tekniğin uygulanabilmesi için özel eğitim gerekmektedir (Hendratta vd., 2018).

Aromaterapi

Uçucu yağların kokularının kullanıldığı aromaterapi; ağrıyı giderme, anksiyete düzeyinin hafifletilmesi ve yara iyileşmesinde etkilidir. Aromaterapide kullanılan uçucu yağlar; portakal yağı, papatya yağı, lavanta yağı ve limon otudur (Hasheminia vd., 2014).

Genel olarak değerlendirildiğinde, aromaterapi; diş hekimliği ortamında anksiyete ve ağrıyı azaltma, duygusal durumu iyileştirme açısından etkili olduğu kanıtlanmış, düşük maliyetli ve uygulanması kolay bir müdahale yöntemidir (Rajaraman vd., 2019).

Lokal anestezi uygulamasında teknolojik gelişmeler

- **Bilgisayar destekli lokal anestezi enjeksiyon sistemi:** Lokal anestezi solüsyonun akış hızının bir bilgisayar aracılığıyla kontrol edildiği bu teknik, iğne fobisi olan hastalarda anksiyeteyi hafifletir. Kullanılan plastik el parçası, geleneksel enjektörlere kıyasla daha az tehditkâr bir görünüme sahiptir. Anestezi solüsyonun yavaş bir şekilde enjekte edilmesi daha az postoperatif ağrıya yol açmaktadır (Fukayama vd., 2003; Heaton vd., 2013; Zhao vd., 2011).

- **Elektronik dental anestezi:** Elektrotlar aracılığıyla, stimülasyon ünitesinden gelen elektrik akımı, canlı dokuda iyonik akıma dönüştürülerek anestezi sağlanmakta ve bu şekilde, ağrı kapısı kontrol teorisine dayalı olarak iğne kullanılmadan ağrı kontrolü mümkün olmaktadır (Dhindsa vd., 2011; Jacobs ve van Steenberghe, 1994; Yap ve Henry, 1996).

- **Bilgisayar destekli gevşeme eğitimi:** Bu uygulamada bireylere korku yaşayan bir hastanın baş etme becerilerini öğrendiği ve ardından dental enjeksiyonun aşamalı olarak uygulandığı bir dizi video izletilmektedir (Coldwell vd., 1998).

Dental Anksiyeteyi Azaltmaya Yönelik Modern Restoratif Yaklaşımlar

Restoratif diş tedavileri, özellikle kavite preparasyonu gibi işlemler, tarihsel olarak hastalarda ağrı korkusu ve tedavi öncesi anksiyete ile ilişkilidir. Bu durum, “rahatsızlık faktörü” olarak adlandırılan; işlem süresi, ses, titreşim, basınç, ısı ve kötü kokular gibi duysal uyarıcıların birleşiminden kaynaklanır. Anksiyeteli

hastaların yönetiminde sıklıkla "4 S" ilkesi (görsel (sight), işitsel (sounds), duyuşsal (sensations) ve kokusal (smells) uyarıların azaltılması) temel alınmaktadır (Reddy vd., 2015; Walsh, 2007).

Son yıllarda geliştirilen minimal invaziv teknikler sayesinde bu rahatsızlık faktörleri büyük ölçüde azaltılmıştır. Atravmatik restoratif tedavi (ART), havayla aşındırma (air-abrasion), kemo-mekanik çürük uzaklaştırma (örneğin Carisolv™) ve erbiyum bazlı lazer sistemleri (Er:YAG, Er,Cr:YSGG) bu yöntemler arasında öne çıkmaktadır. Bu teknikler, hem çürük dokunun seçici olarak uzaklaştırılmasını sağlamakta hem de sıklıkla lokal anesteziye gerek bırakmayacak düzeyde konfor sunmaktadır. Lazer uygulamalarının pulpal nosiseptörler üzerindeki baskılayıcı etkisi ise tedavi sırasında analjezik bir avantaj sağlamaktadır (Mount vd., 2005).

Bu yeni teknolojiler sayesinde hastaların tedavi sürecindeki kaygıları azaltılabilir; ayrıca hastaların bu yöntemler hakkında bilgilendirilmesi, daha olumlu bir tedavi beklentisi oluşturarak iş birliğini artırabilir (Eitner vd., 2006).

2) Farmakolojik yönetim

Ağrı ve anksiyetenin farmakolojik kontrolü sedasyon veya genel anestezi ile sağlanabilir. Ancak bu yöntemlere hasta psikoterapötik müdahaleye yeterince yanıt vermediğinde, iş birliği yapamadığında veya bu tarz bir tedavi yöntemini kabul etmediğinde başvurulur. Bunun dışında zihinsel veya bedensel engellilik gibi özel gereksinimi olan bireylerde de farmakolojik yaklaşım gerekebilir (Folayan vd., 2002; Newton vd., 2012).

Sedasyon metotları farklı seviyelerde sedasyon sağlar. Bunlar; minimal sedasyon (anksiyolizis), orta düzeyde sedasyon (bilinçli sedasyon), derin sedasyon ve genel anestezidir (Appukuttan, 2016; Köroğlu ve Durkan, 2010) (Tablo 1).

Özellik	Minimal Sedasyon	Orta Düzey Sedasyon	Derin Sedasyon	Genel Anestezi
Bilinç Düzeyi	Tamamen açık	Hafif baskılanmış	Belirgin baskılanmış	Tam kayıp(bilinçsiz)
Hasta Tepkisi	Sözel komutlara normal yanıt	Sözel veya hafif dokunsal uyarana amaçlı yanıt	Ağrılı uyarana amaçlı yanıt	Hiçbir uyarana yanıt yok
Havayolu Refleksleri	Tam korunmuş	Korunmuş	Bozulabilir	Genellikle baskılanmış
Spontan Solunum	Normal	Yeterli	Yetersiz olabilir	Genellikle yetersiz
Havayolu Yönetimi	Gerekmez	Gerekmez	Gerekebilir	Genellikle gerekir
Kardiyovasküler Fonksiyon	Etkilenmez	Genellikle korunur	Genellikle korunur	Bozulabilir
Kullanım Amacı	Hafif-orta anksiyete yönetimi	Orta-şiddetli anksiyete, küçük cerrahiler	Kompleks veya uzun işlemler	Büyük cerrahi işlemler, tam kontrol gereken durumlar

Tablo 1: Farklı sedasyon düzeylerinin özellikleri

SONUÇ

Dental anksiyete, bireylerin ağız sağlığını olumsuz etkileyen, tedaviye uyumunu azaltan ve yaşam kalitesini düşüren önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu durumun erken tanınması ve etkin biçimde yönetilmesi hem hasta memnuniyetini artırmakta hem de uzun vadede daha başarılı tedavi sonuçlarına olanak tanımaktadır. Psikolojik yaklaşımlar, özellikle bilişsel-davranışçı terapi, hafif ve orta düzeyde kaygıya sahip hastalarda etkili olurken, ileri düzey dental anksiyeteye sahip bireylerde psikolojik yaklaşımlarla farmakolojik yöntemlerin kombine edilmesi önerilmektedir.

Diş hekimlerinin, hastalarla empatik iletişim kurması, korku kaynaklarını anlaması ve uygun terapi yöntemini seçmesi, tedavinin başarısında belirleyici rol oynamaktadır.

Gelecekte yapılacak çalışmaların; farklı yaş gruplarında anksiyete düzeylerini, bireysel başa çıkma mekanizmalarını ve yeni terapötik yaklaşımların etkinliğini daha kapsamlı biçimde değerlendirmesi önemlidir.

Sonuç olarak, dental anksiyetenin yönetimi, yalnızca klinik bir gereklilik değil, aynı zamanda hasta merkezli diş hekimliği uygulamalarının temel bir bileşeni olarak ele alınmalıdır.

Kaynakça

- Adasal, R. (1976). *Ruh Hastalıkları*. Ankara: Ankara Üniversitesi matbaası.
- Agras, S., Sylvester, D., & Oliveau, D. (1969). The epidemiology of common fears and phobia. *Comprehensive Psychiatry*, 10(2), 151–156.
- Alwin, N., Murray, J. J., & Britton, P. G. (1991). An assessment of dental anxiety in children. *British Dental Journal*, 171(6), 201–217.
- American Academy of Pediatric Dentistry. (2004). Special issue: Proceedings of the conference on behavior management for the pediatric dental patient. *Pediatric Dentistry*, 26(2), 110–183.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association.
- Appukuttan, D. P. (2016). Strategies to manage patients with dental anxiety and dental phobia: Literature review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 8, 35–50.
- Armfield, J. M. (2011). A comparison of three continuous scales used to determine the prevalence of clinically significant dental fear. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 39(6), 554–563.
- Armfield, J. M. (2010). How do we measure dental fear and what are we measuring anyway? *Oral Health & Preventive Dentistry*, 8(2), 107–115.
- Armfield, J. M., & Heaton, L. J. (2013). Management of fear and anxiety in the dental clinic: A review. *Australian Dental Journal*, 58(4), 390–407.
- Armfield, J. M., Stewart, J. F., & Spencer, A. J. (2007). The vicious cycle of dental fear: Exploring the interplay between oral health, service utilization and dental fear. *BMC Oral Health*, 7, 1.
- Bare, L. C., & Dundes, L. (2004). Strategies for combating dental anxiety. *Journal of Dental Education*, 68(11), 1172–1177.
- Benjamin, C., Schuurs, A. H., Kooreman, T., & Hoogstraten, J. (1996). Self-reported and physiologically measured dental anxiety, coping styles and personality traits. *Anxiety, Stress, & Coping*, 9(2), 151–162.
- Benson, H., Beary, J. F., & Carol, M. P. (1974). The relaxation response. *Psychiatry*, 37(1), 37–46.
- Berggren, U., Hakeberg, M., & Carlsson, S. G. (2000). Relaxation vs. cognitively oriented therapies for dental fear. *Journal of Dental Research*, 79(9), 1645–1651.

- Biggs, Q. M., Kelly, K. S., & Toney, J. D. (2003). The effects of deep diaphragmatic breathing and focused attention on dental anxiety in a private practice setting. *Journal of Dental Hygiene*, 77(2), 105–113.
- Botto, R. W. (2006). Chairside techniques for reducing dental fear. In D. I. Mostofsky, A. G. Forgione, & D. B. Giddon (Eds.), *Behavioral dentistry* (pp. 115–125). Oxford, UK: Blackwell.
- Caltabiano, M. L., Croker, F., Page, L., & Sklavos, A., et al. (2018). Dental anxiety in patients attending a student dental clinic. *BMC Oral Health*, 18, 48.
- Caprara, H. J., Eleazer, P. D., Barfield, R. D., & Chavers, S. (2003). Objective measurement of patients' dental anxiety by galvanic skin reaction. *Journal of Endodontics*, 29(8), 493–496.
- Cohen, S. M., Fiske, J., & Newton, J. T. (2000). The impact of dental anxiety on daily living. *British Dental Journal*, 189, 385–390.
- Coldwell, S. E., Getz, T., Milgrom, P., Prall, C. W., Spadafora, A., & Ramsay, D. S. (1998). CARL: A LabVIEW 3 computer program for conducting exposure therapy for the treatment of dental injection fear. *Behaviour Research and Therapy*, 36(4), 429–441.
- Corah, N. L. (1988). Dental anxiety: Assessment, reduction and increasing patient satisfaction. *Dental Clinics of North America*, 32(4), 779–790.
- Corah, N. L. (1969). Development of a dental anxiety scale. *Journal of Dental Research*, 48(4), 596.
- Dhindsa, A., Pandit, I. K., Srivastava, N., & Gugnani, N. (2011). Comparative evaluation of the effectiveness of electronic dental anesthesia with 2% lignocaine in various minor pediatric dental procedures: A clinical study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 2(1), 27–30.
- Doerr, P. A., Lang, W. P., Nyquist, L. V., & Ronis, D. L. (1998). Factors associated with dental anxiety. *Journal of the American Dental Association*, 129(8), 1111–1119.
- Dou, L., Vanschaayk, M. M., Zhang, Y., Fu, X., et al. (2018). The prevalence of dental anxiety and its association with pain and other variables among adult patients with irreversible pulpitis. *BMC Oral Health*, 18, 101.
- Economou, G. C. (2003). Dental anxiety and personality: Investigating the relationship between dental anxiety and self-consciousness. *Journal of Dental Education*, 67, 970–980.
- Eitner, S., Wichmann, M., Paulsen, A., & Holst, S. (2006). Dental anxiety – An epidemiological study on its clinical correlation and effects on oral health. *Journal of Oral Rehabilitation*, 33(8), 588–593.

- Eli, I. (1993). Dental anxiety: A cause for possible misdiagnosis of tooth vitality. *International Endodontic Journal*, 26(4), 251–253.
- Eli, I., Uziel, N., Blumensohn, R., & Baht, R. (2004). Modulation of dental anxiety: The role of past experiences, psychopathologic traits and individual attachment patterns. *British Dental Journal*, 196, 689–694.
- Folayan, M. O., Faponle, A., & Lamikanra, A. (2002). Seminars on controversial issues: A review of the pharmacological approach to the management of dental anxiety in children. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 12(5), 347–354.
- Frisbee, S. J., Chambers, C. B., Frisbee, J. C., Goodwill, A. G., & Crout, R. J. (2010). Self-reported dental hygiene, obesity, and systemic inflammation in a pediatric rural community cohort. *BMC Oral Health*, 10, 21.
- Fukayama, H., Yoshikawa, F., Kohase, H., Umino, M., & Suzuki, N. (2003). Efficacy of anterior and middle superior alveolar (AMSA) anesthesia using a new injection system: The Wand. *Quintessence International*, 34(7), 537–541.
- Gatchel, R. J. (1989). The prevalence of dental fear and avoidance: Expanded adult and recent adolescent surveys. *Journal of the American Dental Association*, 118(5), 591–593.
- Getka, E. J., & Glass, C. R. (1992). Behavioral and cognitive-behavioral approaches to the reduction of dental anxiety. *Behavior Therapy*, 23(3), 433–448.
- Glaesmer, H., Geupel, H., & Haak, R. (2015). A controlled trial on the effect of hypnosis on dental anxiety in tooth removal patients. *Patient Education and Counseling*, 98, 1112–1115.
- Gordon, D., Heimberg, R. G., Tellez, M., & Ismail, A. I. (2013). A critical review of approaches to the treatment of dental anxiety in adults. *Journal of Anxiety Disorders*, 27, 365–378.
- Gujjar, K., Sharma, R., & de Jongh, A. (2017). Virtual reality exposure therapy for treatment of dental phobia. *Dental Update*, 44, 423–435.
- Hainsworth, J. M., Moss, H., & Fairbrother, K. J. (2005). Relaxation and complementary therapies: An alternative approach to managing dental anxiety in clinical practice. *Dental Update*, 32, 90–92, 94–96.
- Hakeberg, M., Berggren, U., & Carlsson, S. G. (1992). Prevalence of dental anxiety in an adult population in a major urban area in Sweden. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 20, 97–101.
- Hasheminia, D., Kalantar Motamedi, M., Karimi Ahmadabadi, F., Hashemzahi, H., & Haghighat, A. (2014). Can ambient orange fragrance reduce patient anxiety during surgical removal of impacted mandibular third molars? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72, 1671–1676.

- Heaton, L. J., Leroux, B. G., Ruff, P. A., & Coldwell, S. E. (2013). Computerized dental injection fear treatment: A randomized clinical trial. *Journal of Dental Research*, 92(7Suppl), 37–42.
- Hendratta, C. J., Mihardja, H., Srilestari, A., Amir, N., & Suhartoyo, C. Effects of auricular laser puncture at the depressing, tranquilizer, and master cerebral points in patients with dental anxiety. In *2nd Physics and Technology in Medical Dentistry Symposium*.
- Hmud, R., & Walsh, L. W. (2009). Dental anxiety: Causes, complications, and management approaches. *Journal of Minimally Invasive Dentistry*, 2(1), 67–78.
- Humphris, G. M., Morrison, T., & Lindsay, S. J. (1995). The Modified Dental Anxiety Scale: Validation and United Kingdom norms. *Community Dental Health*, 12(3), 143–150.
- Isik, B., Esen, A., Buyukerkmen, B., Kilinc, A., & Menziletoglu, D. (2017). Effectiveness of binaural beats in reducing preoperative dental anxiety. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55, 571–574.
- Jacobs, R., & van Steenberghe, D. (1994). The effect of electronic dental analgesia during sonic scaling. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(10), 728–730.
- Jacobson, E. (1938). *Progressive relaxation*. Chicago: University of Chicago Press.
- Kaplan, A., & Fishbein, B. (1988). Integrating the dental phobic into the general dental practice. *Dental Clinics of North America*, 32(4), 771–777.
- Kheir, O. O., Ziada, H. M., Abubakr, N. H., & Abdel-Rahman, M. E., et al. (2019). Patient-dentist relationship and dental anxiety among young Sudanese adult patients. *International Dental Journal*, 69, 35–43.
- Kleinknecht, R. A., Klepac, R. K., & Alexander, L. D. (1973). Origins and characteristics of fear of dentistry. *Journal of the American Dental Association*, 86(4), 842–848.
- Kömerik, N., & Muğlalı, M. (2005). Ağız cerrahisinde anksiyete kontrolü: Hastaların bilgilendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 15(3), 25–33.
- Köroğlu, A., & Durkan, R. (2010). An evaluation of the etiology and the treatment procedures of dental anxiety syndrome encountered in dental applications. *Journal of the Faculty of Dentistry, Atatürk University*, 10, 205–212.
- Kritsidima, M., Newton, T., & Asimakopoulou, K. (2010). The effects of lavender scent on dental patient anxiety levels: A cluster randomised-controlled trial. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 38(1), 83–87.

- Kumar, S., Bhargav, P., Patel, A., Bhati, M., Balasubramanyam, G., Duraiswamy, P., & Kulkarni, S. (2009). Does dental anxiety influence oral health-related quality of life? Observations from a cross-sectional study among adults in Udaipur district, India. *Journal of Oral Science*, 51(2), 245–254.
- Lahmann, C., Nickel, M., Schuster, T., et al. (2009). Functional relaxation and guided imagery as complementary therapy in asthma: A randomized controlled clinical trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78(4), 233–239.
- Litt, M. D., Kalinowski, L., & Shafer, D. (1999). A dental fears typology of oral surgery patients: Matching patients to anxiety interventions. *Health Psychology*, 18(6), 614–624.
- Locker, D., & Liddell, A. (1991). Correlates of dental anxiety among older adults. *Journal of Dental Research*, 70, 198–203.
- Locker, D., Shapiro, D., & Liddell, A. (1997). Overlap between dental anxiety and blood-injury fears: Psychological characteristics and response to dental treatment. *Behaviour Research and Therapy*, 35(7), 583–590.
- Luoto, A., Lahti, S., Nevanperä, T., Tolvanen, M., & Locker, D. (2009). Oral-health-related quality of life among children with and without dental fear. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 19, 115–120.
- Luyk, N. H., Beck, F. M., & Weaver, J. M. (1988). A visual analogue scale in the assessment of dental anxiety. *Anesthesia Progress*, 35(3), 121–123.
- Malamed, S. F. (1989). *Sedation: A guide to patient management* (pp. 7–11, 22–30, 31–59). Toronto.
- Marakoğlu, İ., Demirer, S., Özdemir, D., & Sezer, H. (2003). Periodontal tedavi öncesi durumluk ve süreklilik kaygı düzeyi. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 6(2), 73–79.
- Marks, I. M., & Nesse, R. M. (1994). Fear and fitness: An evolutionary analysis of anxiety disorders. *Ethology and Sociobiology*, 15, 247–261.
- Mejía-Rubalcava, C., Alanís-Tavira, J., Mendieta-Zeron, H., & Sanchez-Perez, L. (2015). Changes induced by music therapy to physiologic parameters in patients with dental anxiety. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 21, 282–286.
- Milgrom, P., Weinstein, P., & Getz, T. (1995). *Treating fearful dental patients: A patient management handbook*. Seattle: Reston Prentice Hall.
- Milgrom, P., Weinstein, P., & Heaton, L. J. (2009). *Treating fearful dental patient: A patient management handbook* (3rd ed.). Seattle: University of Washington.
- Moore, R., Birn, H., Kirkegaard, E., Brødsgaard, I., & Scheutz, F. (1993). Prevalence and characteristics of dental anxiety in Danish adults. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 21(5), 292–296.

- Moore, R., & Brødsgaard, I. (2001). Dentists' perceived stress and its relation to perceptions about anxious patients. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 29(1), 73–80.
- Morarend, Q., Spector, M., Dawson, D., Clark, S., & Holmes, D. (2011). The use of a respiratory rate biofeedback device to reduce dental anxiety: An exploratory investigation. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 36, 63–70.
- Mount, G. J., Walsh, L. J., & Brostek, A. (2005). Instruments used in cavity preparation. In G. J. Mount & W. R. Hume (Eds.), *Preservation and restoration of tooth structure* (pp. 119–143). Brisbane: Knowledge Books and Software.
- Neverlien, P. O. (1994). Dental anxiety, optimism-pessimism, and dental experience from childhood to adolescence. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 22(4), 263–268.
- Neverlien, P. O. (1990). Normative data for Corah's Dental Anxiety Scale (DAS) for the Norwegian adult population. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 18, 162.
- Newton, T., Asimakopoulou, K., Daly, B., Scambler, S., & Scott, S. (2012). The management of dental anxiety: Time for a sense of proportion? *British Dental Journal*, 213(6), 271–274.
- Ost, L. G. (1987). Applied relaxation: Description of a coping technique and review of controlled studies. *Behaviour Research and Therapy*, 25(5), 397–409.
- Park, E., Yim, H., & Lee, K. (2019). Progressive muscle relaxation therapy to relieve dental anxiety: A randomized controlled trial. *European Journal of Oral Sciences*, 127, 45–51.
- Peretz, B., Katz, J., & Eldad, A. (1999). Behaviour of dental phobic residents of large and small communities. *British Dental Journal*, 186, 23–28.
- Peretz, B., & Zadik, D. (1994). Dental anxiety in an Israeli kibutz population. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 4, 85–89.
- Pikoff, H. (1984). A critical review of autogenic training in America. *Clinical Psychology Review*, 4(6), 619–639.
- Rajaraman, V., Nallaswamy, D., Ganapathy, D., & Manoharan, S. (2019). Effect of aroma on pain perception and anxiety levels in patients undergoing fixed prosthetic dental treatment in dental clinic: A prospective study. *Drug Invention Today*, 11, 98–103.
- Reddy, R. S., Kotha, R., Pavani, K., Subbarayudu, G., Rajesh, N., & Sruthi, R. (2015). Dental anxiety – neglect of dental care. *International Journal of Health*, 3(1), 20–23.

- Roberts, J. F., Curzon, M. E., Koch, G., & Martens, L. C. (2010). Review: Behaviour management techniques in paediatric dentistry. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 11(4), 166–174.
- Rouse, R. A., & Hamilton, M. A. (1990). Dentists' technical competence, communication, and personality as predictors of dental patient anxiety. *Journal of Behavioral Medicine*, 13, 307–319.
- Smyth, J. S. (1993). Some problems of dental treatment. Part 1. Patient anxiety: Some correlates and sex differences. *Australian Dental Journal*, 38, 354–359.
- Spielberger, C. D. (1985). Assessment of state and trait anxiety: Conceptual and methodological issues. *South Psychologist*, 2(4), 6–16.
- Stouthard, M., & Hoogstraten, J. (1990). Prevalence of dental anxiety in the Netherlands. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 18, 139–142.
- Stouthard, M. E., Mellenbergh, G. J., & Hoogstraten, J. (1993). Assessment of dental anxiety: A facet approach. *Anxiety, Stress, & Coping*, 6(2), 89–105.
- ter Horst, G., & de Wit, C. A. (1993). Review of behavioral research in dentistry 1987–1992: Dental anxiety, dentist–patient relationship compliance, and dental attendance. *International Dental Journal*, 43(3 Suppl 1), 265–278.
- Thoma, M., Zemp, M., Kreienbühl, L., et al. (2015). Effects of music listening on pre-treatment anxiety and stress levels in a dental hygiene recall population. *International Journal of Behavioral Medicine*, 22, 498–505.
- Thomson, W. M., Stewart, J. F., Carter, K. D., & Spencer, A. J. (1996). Dental anxiety among Australians. *International Dental Journal*, 46, 320–324.
- van Wijk, A. J., & Hoogstraten, J. (2003). The Fear of Dental Pain questionnaire: Construction and validity. *European Journal of Oral Sciences*, 111(1), 12–18.
- Viinikangas, A., Lahti, S., Yuan, S., Pietilä, I., Freeman, R., & Humphris, G. (2007). Evaluating a single dental anxiety question in Finnish adults. *Acta Odontologica Scandinavica*, 65(4), 236–240.
- Walsh, L. J. (2007). Anxiety prevention: Implementing the 4 S principle in conservative dentistry. *Auxiliary*, 17(5), 24–26.
- Weisenberg, M., Aviram, O., Wolf, Y., & Raphaeli, N. (1984). Relevant and irrelevant anxiety in the reaction to pain. *Pain*, 20(4), 371–383.
- Wolpe, J. (1954). Reciprocal inhibition as the main basis of psychotherapeutic effects. *AMA Archives of Neurology and Psychiatry*, 72(2), 205–226.
- Yap, A. U., & Henry, C. W. (1996). Electronic and local anesthesia: A clinical comparison for operative procedures. *Quintessence International*, 27(5), 549–553.

- Zhao, X., Liu, H., & Qin, M. (2011). [Application of computer-controlled local anesthetic delivery system in children]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 29(4), 389–392. [Article in Chinese]
- Zinke, A., Hannig, C., & Berth, H. (2019). Psychological distress and anxiety compared amongst dental patients: Results of a cross-sectional study in 1,549 adults. *BMC Oral Health*, 19, 27.

BÖLÜM 74

İnme Sonrası Refleks Sempatik Distrofide Ayna Tedavisi

Ömer Faruk Özçelep¹

¹ Öğr. Gör. Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi/Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Yüksekokulu, ORCID: 0000-0002-9232-2431

1. Giriş

Refleks Sempatik Distrofi ya da Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu (KBAS), travma, immobilizasyon veya santral lezyonlar sonrası gelişen ve şiddetli ağrı, ödem, hareket kısıtlılığı, otonomik değişiklikler ve duyuşal bozukluklarla karakterize bir sendromdur. İnme sonrası üst ekstremitenin uzun süre kullanılmaması ve nöroplastik değişiklikler bu tablonun oluşumunu kolaylaştırmaktadır (Melf-Marzi et al., 2022).

KBAS, genellikle ekstremiteleri tutan hiperaleji ve alodini ile karakterize kronik bir ağrı durumudur. Çoğunlukla ekstremitte travması veya cerrahisi sonrasında gelişir. KBAS'ın gelişiminde rol oynayan patofizyoloji hâlen araştırılmakla birlikte, bozukluğun merkezi ve periferik sinir sistemi disfonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Jensen et al., 2016). KBAS'ın tanımı ve tanısal kriterleri yıllar içinde değişim göstermiştir. Tarihsel olarak bu sendrom “refleks sempatik distrofi”, “kozalji”, “algonörodistrofi” veya “Sudeck atrofi” olarak bilinmekteydi (Onat et al., 2014). KBAS iki tipe ayrılır: KBAS-I, doğrulanmış sinir hasarı olmayan hastalarda görülürken, KBAS-II sinir hasarının eşlik ettiği olgularda ortaya çıkar. Bununla birlikte, özgül bir tanısal test bulunmadığından, klinisyenler çoğunlukla tanı için klinik bulgulara dayanırlar (Swart et al., 2009). KBAS değişken klinik bir tabloya ve hastalığın seyri açısından geniş bir yelpazeye sahiptir (Halicka, 2020). Birçok hasta, tedaviye rağmen yaşam kalitesinde ciddi bozulma ve kötü prognoz yaşamaktadır. Hastalığın ilerlemesini sınırlamak ve hastaların yaşam kalitesini artırmak için erken tanı ve tedavinin başlatılması kritik öneme sahiptir (Villa et al., 2016). KBAS çeşitli klinik tipleri bildirilmiş olmakla birlikte, sendrom genellikle ekstremitenin distalinde ortaya çıkan ağrı ve şişlik, trofik değişiklikler ile vazomotor ve sudomotor instabilite semptomlarıyla karakterizedir. Hastalık seyrinde en sık gözlenen ve hastayı en fazla rahatsız eden belirti, hareket ve emosyonel stres ile artan ağrıdır. Bazı hastalarda KBAS'a özgü duyarlılık artışı tipleri olan “alodini” ve “hiperpati” görülebilir.

Ayna terapisi, hastanın sağlıklı ekstremitelerinin hareketini aynadan izlemesiyle, etkilenen ekstremitenin hareket ettiği illüzyonunu yaratarak kortikal reorganizasyonu uyarır (Arya, 2016). Bu yöntem özellikle inme, KBAS ve fantom ağrısında etkili bulunmuştur. Ayna terapisinin KBAS'ın bu klinik bulguları üzerindeki etkileri, son yıllarda giderek daha fazla kanıtla desteklenmektedir (Foell et al., 2014). Ayna yanıtı ile oluşturulan görsel-kinestetik illüzyon, ağrının algılanmasında görev alan kortikal ağları modüle ederek hem spontan ağrıda hem de hareketle ilişkili ağrıda belirgin azalma sağlayabilmektedir. KBAS'ta sıklıkla gözlenen vazomotor ve sudomotor instabilite, santral sinir sistemindeki otonomik düzenleme bozukluklarıyla ilişkilidir; ayna terapisi ise sensorimotor entegrasyonu güçlendirerek bu otonomik dalgalanmaların stabilizasyonuna katkıda bulunabilir (Michielsen et

al., 2011). Aynı şekilde ekstremitenin kullanılmaması sonucu ortaya çıkan trofik değişiklikler ve hareket korkusu (kinezyofobi), ayna terapisi sırasında güvenli bir hareket deneyimi sunularak azaltılabilmektedir. Ayna aracılığıyla sağlıklı ekstremitenin hareketinin izlenmesi, etkilenen tarafta kortikal temsili iyileştirir, koruyucu hareket kısıtlılığını azaltır ve allodini ile hiperpati gibi duysal aşırı duyarlılık biçimlerinde düzelme sağlayabilir (Seidel et al., 2011). Böylece ayna terapisi, KBAS'ın tipik klinik bulguları olan ağrı, duysal duyarlılık artışı, otonomik instabilite ve fonksiyonel kullanım kaybı üzerinde bütüncül bir iyileştirici etki oluşturur (Deconinck et al., 2015).

Bu bölümde, inme sonrası KBAS gelişen bir inme hastasında ayna terapisinin etkileri sunulmakta, ağrı, duyu ve fonksiyonel çıktılardaki değişimler değerlendirilmektedir.

2. Vaka Sunumu

2.1 Hasta Bilgileri

Hasta 65 yaşında, 145 cm boyunda ve 56 kg ağırlığında olup, tıbbi öyküsünde diyabet ve geçirilmiş kalp cerrahisi bulunmaktadır. Ocak 2024'te inme geçiren hasta, bir süre yoğun bakımda takip edildikten sonra Şubat 2024'te rehabilitasyon programına alınarak taburcu edilmiştir. Rehabilitasyon sürecinde hastanın en belirgin şikâyetleri; etkilenen üst ekstremitede belirgin kuvvet kaybı, hiperaljezi, karıncalanma hissi ve kavrama fonksiyonunda belirgin zayıflık olarak kaydedilmiştir. Bu semptomlara ek olarak hastanın günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan ağrı nedeniyle etkilenen ekstremitayı kullanmaktan kaçındığı gözlenmiştir. Hasta, mevcut tıbbi durumları doğrultusunda Ecopirin, Forxiga, Diltizem ve Neurontin gibi ilaçları düzenli olarak kullanmaktadır. Bu klinik bulgular ışığında, hastada inme sonrası gelişen kompleks bölgesel ağrı sendromu tablosunun duysal, motor ve otonomik bileşenlerinin belirgin olduğu değerlendirilmiştir.

2.2 Değerlendirme Yöntemleri

Bu çalışmada gerçekleştirilen değerlendirmeler, hastanın hem duysal hem motor hem de fonksiyonel durumunu kapsamlı biçimde ortaya koymayı amaçlamaktadır. İlk olarak ağrı düzeyi ve ağrıya eşlik eden duysal bozukluklar sistematik biçimde değerlendirildi; özellikle hiperaljezi, allodini ve parestezi gibi inme sonrası sık görülebilen duysal şikâyetlerin şiddeti ve tetikleyici faktörleri kaydedildi. Kas kuvveti değerlendirmesi, etkilenen üst ekstremitede özellikle kavrama kuvveti, parmak fleksör-ekstansör gücü ve el bileği stabilitesine odaklanarak manuel kas testi ve gerektiğinde el dinamometresi yardımıyla yapıldı. Motor performans ve beceri değerlendirmelerinde, ince motor kontrol, el-parmak koordinasyonu ve fonksiyonel kavrama yeteneğini ölçen klinik testler kullanıldı. Ayrıca el fonksiyonunu günlük yaşam bağlamında incelemek üzere

fonksiyonel görevler — nesne kavrama, bırakma, basit manipölasyon görevleri gözlemsel analizle değerdendirildi.

Duyusal bütönlüğü incelemek için hafif dokunma, derin bası duyusu, iki nokta ayrımı ve stereognozi testleri uygulandı. Duyusal girdinin motor performansa etkisini anlamak için proprioseptif geri bildirim testleri yapılarak hastanın el pozisyonunu algılama yeteneğı ölçüldü. Ödem ve dolaşım değerdendirmeleri kapsamında ekstremite çevresi ölçümleri, cilt sıcaklığı, renk değışikliğı ve sudomotor/vazomotor yanıtlar gözlendi. Hastanın rehabilitasyon sürecine adaptasyonunu değerdendirmek amacıyla yorgunluk seviyesi, motivasyon, emosyonel durum ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık düzeyi de kayıt altına alındı. Bu kapsamlı değerdendirme seti, uygulanan ayna terapisi ve ev programının etkilerini objektif olarak izlemek için temel ölçütleri oluşturdu. (Tablo 1)

Tablo 1. Tedavi öncesi değerdendirmeler

Değerdendirme	Sağ	Sol
VAS	7	1
Kavrama Kuvveti (kg)	19,4	24
İki Nokta Ayrımı (mm)	7	6
Nine Hole Peg Test (sn)	24,79	23,23
Kinezyofobi	36	

VAS: Vizüel Analog Skala

2.3 Rehabilitasyon

Hastaya uygulanan rehabilitasyon programının temel bileşenini ayna terapisi oluşturmuştur. Ayna terapisi günde iki kez, 15 dakikalık seanslar (3 hafta-30 seans) hâlinde uygulanmış; seanslarda hastanın sağ elinin hareketi aynada yansıtılarak sol elde hareket ediyormuş algısı oluşturulmuştur. Bu sayede hem motor imajinasyon süreçleri aktive edilmiş hem de sağ elin oluşturduğu görsel geri bildirim aracılığıyla kortikal reorganizasyonun uyarılması hedeflenmiştir. Müdahale sırasında hasta, etkilenen üst ekstremitesinde ağrıya yol açmayan hayali hareketleri zihninde canlandırmış ve kendi ekstremitesini hareket ediyor gibi izleyerek sensorimotor entegrasyon desteklenmiştir. Ayna terapisini tamamlayıcı olarak, hastaya ev programı düzenlenmiş; bu program kapsamında top sıkma egzersizleri, sünger sıvazlama uygulamaları ve bulgur kutusu içerisinde çeşitli obje ve yön bulma çalışmaları gibi duysal eğitim aktiviteleri verilmiştir. Tüm bu uygulamalarla hem kavrama kuvvetinin artırılması hem de dokunsal diskriminasyonun geliştirilmesi amaçlanmıştır. Programın ilerleyişi, hastanın semptomlarındaki değışim ve egzersiz uyumu haftalık klinik takip randevularında düzenli olarak değerdendirilmiş ve gerekli durumlarda müdahaleler bireyselleştirilerek yeniden yapılandırılmıştır. Bu bütöncül rehabilitasyon yaklaşımıyla hastanın ağrı yönetimi, duysal gelen bilgilerin kalitesi ve el fonksiyonunun kademeli olarak iyileştirilmesi hedeflenmiştir.

Tablo 2. Tedavi sonrası değişimler

Değerlendirme	Sağ	Sol
VAS	1	0
Kavrama Kuvveti (kg)	25,66	43,18
İki Nokta Ayrımı (mm)	6	5
Nine Hole Peg Test (sn)	21,78	22,41
Kinezyofobi	19	

VAS: Vizüel Analog Skala

5. Sonuç

Bu vaka sunumu, inme sonrası gelişen Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu (KBAS) tablosunda ayna terapisinin etkili bir rehabilitasyon yaklaşımı olabileceğini ortaya koymaktadır. Tek bir vaka çalışması olması nedeniyle bulgular genellenemez; ancak bu sonuçlar, ayna terapisinin KBAS yönetiminde potansiyel bir tamamlayıcı yöntem olabileceğini düşündürmektedir. Uygulanan tedavi sonucunda ağrı düzeyinde belirgin azalma, kavrama kuvvetinde artış, duyuşal diskriminasyonda iyileşme ve el becerikliliğinde anlamlı fonksiyonel kazanımlar gözlenmiştir. Bu olumlu sonuçlar, özellikle ağrı nedeniyle etkilenen ekstremitayı kullanmaktan kaçınan ve hareket korkusu gelişen hastalarda ayna terapisinin terapötik etkisinin güçlü olduğunu desteklemektedir.

Ayna terapisinin bu etkileri, kortikal reorganizasyon, ağrı modülasyonu, ağrı-korku döngüsünün kırılması ve duyuşal geri bildirimin santral-periferik entegrasyonunun güçlenmesi gibi nörofizyolojik mekanizmalarla açıklanabilir. Literatürde hem RSD hem de KBAS tip I üzerinde yapılan çalışmalar da bu bulguları desteklemekte; ayna terapisinin ağrıyı azaltırken fonksiyonel kapasiteyi ve distal motor kontrolü artırdığını bildirmektedir.

Genel olarak bu vaka, ayna terapisinin düşük maliyetli, kolay uygulanabilir ve merkezi sinir sistemi plastisitesini hedefleyen güçlü bir yöntem olarak, inme sonrası gelişen KBAS tedavisinde klinik uygulamalara entegre edilmesi gereken etkili bir rehabilitasyon seçeneği olduğunu göstermektedir.

6. Kaynakça

- Arya, K. N. (2016). Underlying neural mechanisms of mirror therapy: Implications for motor rehabilitation in stroke. *Neurology India*, 64(1), 38-44.
- Deconinck, F. J., Smorenburg, A. R., Benham, A., Ledebt, A., Feltham, M. G., & Savelsbergh, G. J. (2015). Reflections on mirror therapy: a systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabilitation and neural repair*, 29(4), 349-361.
- Foell, J., Bekrater-Bodmann, R., Diers, M., & Flor, H. (2014). Mirror therapy for phantom limb pain: brain changes and the role of body representation. *European journal of pain*, 18(5), 729-739.
- Halicka, M. (2020). *The role of neuropsychological changes in the manifestation and treatment of chronic pain* University of Bath].
- Jensen, M. P., Ehde, D. M., & Day, M. A. (2016). The behavioral activation and inhibition systems: implications for understanding and treating chronic pain. *The journal of pain*, 17(5), 529. e521-529. e518.
- Melf-Marzi, A., Böhringer, B., Wiehle, M., & Hausteiner-Wiehle, C. (2022). Modern principles of diagnosis and treatment in complex regional pain syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International*, 119(51-52), 879.
- Michielsen, M. E., Selles, R. W., Van Der Geest, J. N., Eckhardt, M., Yavuzer, G., Stam, H. J., Smits, M., Ribbers, G. M., & Bussmann, J. B. (2011). Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a phase II randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and neural repair*, 25(3), 223-233.
- Onat, Ş. Ş., Delialioğlu, S. Ü., & Köklü, K. (2014). Etiyolojisi Belirlenememiş Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromlu Olgu Nedeniyle Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromuna Genel Bakış. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences*, 17(2).
- Seidel, S., Kasprian, G., Furtner, J., Schöpf, V., Essmeister, M., Sycha, T., Auff, E., & Prayer, D. (2011). Mirror therapy in lower limb amputees—a look beyond primary motor cortex reorganization. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*,
- Swart, C. K., Stins, J. F., & Beek, P. J. (2009). Cortical changes in complex regional pain syndrome (CRPS). *European journal of pain*, 13(9), 902-907.
- Villa, M. G., Rittig-Rasmussen, B., Mikkelsen, L. M. S., & Poulsen, A. G. (2016). Complex regional pain syndrome. *Manual therapy*, 26, 223-230.

BÖLÜM 75

Hemşirelik Esasları Eğitiminde Yenilikçi Öğretim Yöntemleri ve Araştırma Tasarımları

Tülay Çetkin¹

¹ Öğr. Gör. Dr., Bingöl Üniversitesi, 000-0002-1347-2942

21. yüzyıl sağlık ortamı ve hemşirelik uygulamaları, bilgi ve teknolojinin hızla geliştiği dinamik bir yapıdadır. Bu nedenle, hemşirelik eğitimi de öğrenci merkezli, etkileşimli ve eleştirel düşünmeyi teşvik eden öğretim modellerini benimsemek zorundadır (1,2). Özellikle hemşirelik esasları gibi temel derslerde, öğrencilerin teorik bilgiyi klinik ortama etkin biçimde aktarabilmeleri için yenilikçi öğretim yöntemlerinin kullanılması giderek daha önemli hale gelmiştir (2,3). Geleneksel anlatım yöntemlerinin sınırlılıkları, öğrencilerin aktif öğrenme süreçlerine dahil edilmesinde ve klinik karar verme yetkinliklerinin geliştirilmesinde yetersiz kalabilmektedir (3-5). Bu nedenle hemşirelik eğitim programlarında probleme dayalı öğrenme (PBL) ve ters yüz sınıf (flipped classroom) gibi yenilikçi yaklaşımlar artan bir şekilde araştırılmakta ve uygulanmaktadır.

Probleme dayalı öğrenme (PDÖ), öğrencileri klinik odaklı problemlere çözüm üretmeye yönlendirerek, bilgi edinimini problem çözme süreçleriyle bütünleştiren bir öğrenme yöntemidir (6,7). Hemşirelik eğitiminde PDÖ'nün, öğrencilerin eleştirel düşünme, klinik muhakeme ve kendi kendine öğrenme becerilerini güçlendirdiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (9,13). Meta-analiz çalışmaları PBL'nin hem eleştirel düşünme hem de eğitim memnuniyeti gibi alanlarda geleneksel yöntemlere kıyasla olumlu etkiler ortaya koyduğunu göstermektedir (9,13,14). Ayrıca, PDÖ uygulamalarının öğrencilerin öğrenme sorumluluğunu üstlenmelerini ve pedagojik etkileşimlerini artırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (15,16).

Diğer yandan, ters yüz sınıf modeli de hemşirelik eğitiminde aktif öğrenmeyi teşvik eden önemli bir yenilikçi yaklaşımdır (10,11). Bu modelde öğrenciler ders materyallerini önceden çevrim içi ortamlarda öğrenir ve sınıf içi zaman, tartışma, uygulama ve problem çözme etkinliklerine ayrılır. Sistematik incelemeler, ters yüz sınıfın hem öğrenci performansını artırdığını hem de öğrenme deneyimini iyileştirdiğini göstermektedir (11,12,17,18). Türkiye'de yayımlanan çalışmalarda da ters yüz öğrenme yaklaşımının hemşirelik öğrencilerinin ders dışı aktif katılımını ve bilişsel becerilerini geliştirdiği belirtilmiştir (1).

Bu bağlamda, hemşirelik esasları eğitiminde yenilikçi öğretim yöntemlerinin uygulanması ve bu uygulamaların bilimsel araştırma tasarımlarıyla değerlendirilmesi, hem eğitim kalitesinin yükseltilmesi hem de öğrencilerin klinik uygulamalarda daha hazırlıklı olmaları açısından kritik öneme sahiptir. Bu bölümde, probleme dayalı öğrenme ve ters yüz sınıf yaklaşımlarının hemşirelik eğitimindeki rolü, etkinlikleri ve bu yöntemleri değerlendiren araştırma tasarımları ele alınacaktır.

PROBLEME DAYALI ÖĞRENME

Probleme dayalı öğrenme (PDÖ), öğrencilerin gerçek yaşamdan veya klinik uygulamalardan türetilmiş problemler aracılığıyla öğrenme sürecine aktif katılımını esas alan, yapılandırmacı öğrenme kuramına dayalı yenilikçi bir

öğretim yöntemidir (6,15,19). Bu yaklaşımda bilgi, öğretim elemanı tarafından doğrudan aktarılmak yerine; öğrencinin problem durumunu analiz etmesi, bilgi gereksinimlerini belirlemesi, kaynaklara ulaşması ve çözüm üretmesi yoluyla yapılandırılır (13,15,16,19). PDÖ, özellikle hemşirelik esasları gibi teori ile uygulamanın bütünleşmesini gerektiren derslerde, öğrencilerin eleştirel düşünme ve klinik muhakeme becerilerini geliştirmede etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (13, 20,21,22,23,24).

Hemşirelik esasları eğitimi kapsamında PDÖ, temel bakım uygulamalarının yalnızca “nasıl” yapılacağını değil, aynı zamanda “neden” ve “ne zaman” uygulanması gerektiğini kavramaya olanak tanır (6,8,9,13). Hasta hijyeni, basınç yarası önleme, güvenli hasta bakımı ve öz bakım gereksinimlerinin değerlendirilmesi gibi konular, problem senaryoları aracılığıyla bütüncül bir yaklaşımla ele alınabilmektedir (13,14,21). Yapılan çalışmalar, PDÖ’nün hemşirelik öğrencilerinin klinik karar verme becerilerini ve öz yönelimli öğrenme düzeylerini anlamlı biçimde artırdığını göstermektedir (9,15,25).

Yapılan sistematik derleme ve meta-analiz çalışmaları, PDÖ’nün geleneksel öğretim yöntemleriyle karşılaştırıldığında eleştirel düşünme, problem çözme ve akademik başarı üzerinde olumlu etkiler oluşturduğunu ortaya koymaktadır (9,13,14). Bununla birlikte, PDÖ’nün özellikle klinik temelli derslerde öğrenme kalıcılığını artırdığı ve öğrencilerin mesleki özgüvenlerini güçlendirdiği bildirilmektedir (15,16,20,21). Türkiye’de yapılan çalışmalar da benzer biçimde, PDÖ uygulamalarının hemşirelik öğrencilerinin derse aktif katılımını artırdığını ve öğrenme sorumluluğunu üstlenmelerini desteklediğini göstermektedir (6,8, 25).

Araştırma tasarımları açısından bakıldığında, hemşirelik esasları eğitiminde PDÖ’nün etkinliğini değerlendiren çalışmaların çoğunlukla yarı deneysel veya deneysel tasarımlar kullandığı görülmektedir(9,13,14). Ön test–son test kontrol gruplu araştırmalar, PDÖ’nün bilgi düzeyi, klinik beceri ve eleştirel düşünme üzerindeki etkilerini ölçmede yaygın olarak tercih edilmektedir. Ayrıca nitel araştırmalar yoluyla öğrencilerin PDÖ sürecine ilişkin algı ve deneyimlerinin incelendiği çalışmalar da literatürde önemli bir yer tutmaktadır (9,13,14,19,26).

Sonuç olarak, probleme dayalı öğrenme; hemşirelik esasları eğitiminde öğrencilerin aktif, sorgulayıcı ve klinik odaklı bir öğrenme süreci yaşamalarını sağlayan güçlü bir yenilikçi öğretim yöntemidir. Bu yöntemin uygun araştırma tasarımlarıyla değerlendirilmesi, kanıta dayalı hemşirelik eğitiminin geliştirilmesine önemli katkılar sunmaktadır.

TERS YÜZ EDİLMİŞ SINIF (FLIPPED CLASSROOM)

Ters yüz edilmiş sınıf (flipped classroom), geleneksel öğretim modelinin aksine, teorik içeriğin ders öncesinde dijital materyaller aracılığıyla öğrenildiği; sınıf içi zamanın ise uygulama, tartışma ve problem çözmeye ayrıldığı yenilikçi

bir öğretim yaklaşımıdır (1,11,27). Bu model, aktif öğrenme ve yapılandırmacı öğrenme kuramlarına dayanmaktadır. Özellikle hemşirelik esasları gibi hem bilişsel hem de psikomotor becerilerin geliştirilmesini gerektiren derslerde, ters yüz edilmiş sınıf yaklaşımı teori–uygulama bütünlüğünü güçlendiren etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (1,12,28,29).

Hemşirelik esasları eğitiminde ters yüz edilmiş sınıf uygulamaları, öğrencilerin temel bakım ilkeleri, hasta güvenliği, hijyen, vital bulgu değerlendirmesi ve öz bakım gereksinimleri gibi konuları ders öncesinde öğrenmelerine olanak tanımakta; sınıf ve laboratuvar ortamında ise bu bilgilerin klinik senaryolarla pekiştirilmesini sağlamaktadır (29,30,31). Yapılan sistematik derleme ve meta-analizler, ters yüz sınıf modelinin hemşirelik öğrencilerinin akademik başarılarını, eleştirel düşünme becerilerini ve öğrenme memnuniyetlerini artırdığını göstermektedir (13,17,27).

Türkiye’de yayımlanan çalışmalar da ters yüz edilmiş sınıf yaklaşımının hemşirelik eğitiminde olumlu sonuçlar doğurduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmalarda, öğrencilerin derslere daha hazırlıklı geldikleri, sınıf içi etkileşimin arttığı ve öğrenme sorumluluğunu daha fazla üstlendikleri bildirilmektedir (1,11,12). Hemşirelik esasları derslerinde uygulanan ters yüz sınıf modelinin, özellikle klinik uygulama öncesi beceri laboratuvarlarında öğrencilerin özgüvenini ve performansını artırdığı vurgulanmaktadır.

Araştırma tasarımları açısından değerlendirildiğinde, ters yüz edilmiş sınıfın etkililiğini inceleyen çalışmaların çoğunlukla deneysel veya yarı deneysel tasarımlarla yürütüldüğü görülmektedir. Ön test–son test kontrol gruplu çalışmalar, öğrencilerin bilgi düzeyi, klinik beceri ve öz yeterlilik algılarını değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, karma yöntem araştırmaları ile nicel veriler nitel görüşmelerle desteklenmekte; öğrencilerin öğrenme deneyimleri ve algıları derinlemesine incelenmektedir (12,27).

Sonuç olarak ters yüz edilmiş sınıf modeli, hemşirelik esasları eğitiminde öğrencilerin aktif katılımını artıran, klinik düşünme becerilerini geliştiren ve öğrenme sürecini daha etkili hale getiren yenilikçi bir öğretim yaklaşımıdır. Bu modelin uygun araştırma tasarımlarıyla değerlendirilmesi, hemşirelik eğitiminde kanıta dayalı öğretim uygulamalarının geliştirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır.

KLİNİK EĞİTİMDE ARAŞTIRMA ÖRNEKLERİ

Klinik eğitim, hemşirelik esasları eğitiminin uygulamaya dönük en kritik bileşenlerinden biridir ve öğrencilerin temel bakım becerilerini gerçek hasta ortamında güvenli, etik ve bilimsel temellerle geliştirmesini amaçlar (32,33). Klinik ortamların karmaşıklığı, hasta güvenliği gereksinimleri ve öğrenme fırsatlarının değişkenliği, klinik eğitimin etkinliğinin bilimsel yöntemlerle değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır (34,35,36). Bu nedenle klinik eğitimde

yürütülen araştırmalar, yenilikçi öğretim yöntemlerinin hem öğrenme çıktıları hem de bakım kalitesi üzerindeki etkilerini ortaya koymada önemli bir role sahiptir (37, 38).

Yapılan çalışmalar, klinik eğitim araştırmalarında sıklıkla simülasyon destekli öğretim, yapılandırılmış klinik rehberler, mentörlük ve preseptörlük modelleri gibi yenilikçi uygulamaların değerlendirildiği görölmektedir. Özellikle simülasyon temelli klinik araştırmalar, öğrencilerin hemşirelik esaslarına ilişkin beceri düzeylerini, klinik karar verme ve hasta güvenliği farkındalıklarını ölçmek amacıyla yaygın biçimde kullanılmaktadır (39,40, 41,42). Bu çalışmalarda çoğunlukla deneysel veya yarı deneysel tasarımlar tercih edilmekte; objektif yapılandırılmış klinik sınavlar (OSCE), beceri kontrol listeleri ve öz yeterlilik ölçekleri veri toplama aracı olarak kullanılmaktadır.

Türkiye’de yapılan araştırmalar da benzer eğilimler göstermektedir. Hemşirelik öğrencilerinin klinik uygulamalarda yaşadıkları güçlükler, öğrenme deneyimleri ve bakım uygulamalarına ilişkin algıları nitel ve karma yöntem araştırmalarıyla incelenmektedir (43,44,45). Bu çalışmalar, yapılandırılmış klinik eğitim programlarının ve rehberli uygulamaların öğrencilerin klinik uyumunu ve bakım becerilerini artırdığını ortaya koymaktadır (46,47,48). Ayrıca klinik eğitimde yürütölen kalite iyileştirme temelli araştırmalar, hem öğrenci öğrenme çıktılarının hem de hasta bakım süreçlerinin birlikte ele alınmasına olanak tanımaktadır.

Araştırma tasarımı açısından klinik eğitim çalışmaları, genellikle karma yöntem yaklaşımının güçlü örneklerini sunmaktadır. Nicel ölçümlerle beceri ve bilgi düzeyleri değerlendirilirken, nitel görüşmeler yoluyla öğrencilerin klinik öğrenme deneyimleri, stres düzeyleri ve profesyonel gelişimleri derinlemesine analiz edilmektedir (37,3849,50). Bu durum, hemşirelik esasları eğitiminde klinik araştırmaların yalnızca akademik başarıyı değil, mesleki sosyalleşme ve bakım etiğini de kapsayan bütöncöl bir bakış açısı sunduğunu göstermektedir.

SONUÇ

Hemşirelik esasları eğitimi, hemşirelik öğrencilerinin mesleki kimlik kazanmalarında, temel bakım becerilerini güvenli ve etkili biçimde uygulayabilmelerinde ve klinik karar verme yetkinliklerini geliştirmelerinde merkezi bir role sahiptir. Bu bölümde ele alınan yenilikçi öğretim yöntemleri ve araştırma tasarımları, geleneksel öğretim yaklaşımlarının sınırlılıklarını aşmaya yönelik güçlü pedagojik alternatifler sunmaktadır. Probleme dayalı öğrenme, öğrencilerin aktif öğrenme süreçlerine katılımını artırarak eleştirel düşünme, klinik muhakeme ve öz yönelimli öğrenme becerilerinin gelişimine katkı sağlamaktadır. Benzer biçimde, ters yüz edilmiş sınıf modeli, teori–uygulama entegrasyonunu güçlendirerek sınıf ve klinik ortamların daha verimli kullanılmasına olanak tanımaktadır.

Klinik eğitimde yürütölen araştırmalar ise bu yenilikçi yaklaşımların yalnızca bilişsel kazanımlar üzerindeki etkilerini değil, aynı zamanda bakım kalitesi, hasta güvenliği ve profesyonel sosyalleşme üzerindeki yansımalarını da ortaya koymaktadır. Deneysel, yarı deneysel ve karma yöntem araştırma tasarımlarının birlikte kullanılması, hemşirelik esasları eğitime ilişkin daha kapsamlı ve derinlemesine kanıtlar sunmaktadır. Bu bağlamda, yenilikçi öğretim yöntemlerinin sistematik ve metodolojik açıdan güçlü araştırmalarla değerlendirilmesi, kanıta dayalı hemşirelik eğitiminin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Gelecekte, uzun dönemli izlem çalışmaları ve çok merkezli araştırmalar aracılığıyla yenilikçi öğretim yöntemlerinin mezuniyet sonrası klinik performans ve mesleki yeterlilik üzerindeki etkilerinin incelenmesi önerilmektedir. Böylece hemşirelik esasları eğitimi, değişen sağlık bakım gereksinimlerine yanıt verebilen, bilimsel temelli ve sürdürülebilir bir yapıya kavuşturulabilecektir.

KAYNAKLAR

- 1.Sarıtaş, E., & Göçmen Baykara, Z. (2023). A current educational approach in nursing education: Flipped learning. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(2), 237–244.
- 2.Ergin Doğan, S., & Aslan, H. (2024). Hemşirelik eğitiminde kullanılan güncel öğretim yöntem ve teknikleri. *BÜSAD*, 5(1), 224–235.
- 3.Yerköy Ateş, A., & Yerköy, S. (2024). Örnek olay eğitim yönteminin hemşirelik eğitimi açısından öneminin belirlenmesi ve hemşirelikte yönetim eğitimine bakış açısı kazandırılması: Bir sistematik derleme. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*, 7(2), 130–147. <https://doi.org/10.54189/hbd.1241073>
- 4.Arslan, A. (2025). Pre-service classroom teachers' first step to teaching: Micro teaching practices. *Bartın University Journal of Faculty of Education*, 14(3), 714–733. <https://doi.org/10.14686/buefad.1447392>
- 5.Tosunöz, İ. K. (2022). Hemşirelik öğrencilerinin eleştirel düşünme becerilerinin geliştirilmesinde kullanılan öğretim yöntemleri. *FBU-JOHS*, 2(2), 497–505.
- 6.Kartal Taşoğlu, A., & Bakaç, M. (2023). Probleme dayalı öğrenme yaklaşımının öğrencilerin akademik başarı ve eleştirel düşünme becerilerine etkisi. *Milli Eğitim Dergisi*, 52(238), 855–884. <https://doi.org/10.37669/milliegitim.1086365>
- 7.Bedir, N., Köse, E., Yazıcı, E., & Ekerbiçer, H. Ç. (2020). Tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinde probleme dayalı öğrenme sürecinin anksiyete düzeyine etkisinin değerlendirilmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 10(1), 44–51. <https://doi.org/10.31832/smj.642683>
- 8.Aker, S., & Şahin, M. K. (2021). Relationship of learning styles and attitudes toward problem-based learning with academic achievement in preclinical medical students. *Journal of Medical Education*, 20(2), e115154. <https://doi.org/10.5812/jme.115154>
- 9.Sharma, S., Saragih, I. D., Tarihoran, D. E. T. A. U., & Chou, F. H. (2023). Outcomes of problem-based learning in nurse education: A systematic review and meta-analysis. *Nurse Education Today*, 120, 105631. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2022.105631>
- 10.Njie-Carr, V. P., Ludeman, E., Lee, M. C., Dordunoo, D., Trocky, N. M., & Jenkins, L. S. (2017). An integrative review of flipped classroom teaching models in nursing education. *Journal of Professional Nursing*, 33(2), 133–144. <https://doi.org/10.1016/j.profnurs.2016.07.001>
- 11.Oğurlu, N. (2023). Ters yüz sınıf öğretim yönteminin hemşirelik eğitiminde kullanımı. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*, 6(2), 123–129. <https://doi.org/10.54189/hbd.1292497>

- 12.Özbay, Ö., & Çınar, S. (2021). Effectiveness of flipped classroom teaching models in nursing education: A systematic review. *Nurse Education Today*, 102, 104922. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2021.104922>
- 13.Shin, I. S., & Kim, J. H. (2013). The effect of problem-based learning in nursing education: A meta-analysis. *Advances in Health Sciences Education*, 18(5), 1103–1120. <https://doi.org/10.1007/s10459-012-9436-2>
- 14.Sayyah, M., Shirbandi, K., Saki-Malehi, A., & Rahim, F. (2017). Use of a problem-based learning teaching model for undergraduate medical and nursing education: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Medical Education and Practice*, 8, 691–700. <https://doi.org/10.2147/AMEP.S143694>
- 15.Wei, B., Wang, H., Li, F., Long, Y., Zhang, Q., Liu, H., Tang, X., & Rao, M. (2024). Effectiveness of problem-based learning on development of nursing students' critical thinking skills: A systematic review and meta-analysis. *Nurse Educator*, 49(3), E115–E119. <https://doi.org/10.1097/NNE.0000000000001548>
16. Jamshidi, H., Hemmati Maslakkpak, M., & Parizad, N. (2021). Does problem-based learning education improve knowledge, attitude, and perception toward patient safety among nursing students? A randomized controlled trial. *BMC Nursing*, 20(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s12912-021-00588-1>
- 17.Youhasan, P., Chen, Y., Lyndon, M., & Henning, M. A. (2021). Exploring the pedagogical design features of the flipped classroom in undergraduate nursing education: A systematic review. *BMC Nursing*, 20(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12912-021-00555-w>
- 18.Li, B. Z., Cao, N. W., Ren, C. X., Chu, X. J., Zhou, H. Y., & Guo, B. (2020). Flipped classroom improves nursing students' theoretical learning in China: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 15(8), e0237926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237926>
- 19.Compton, R. M., Owilli, A. O., Norlin, E. E., & Hubbard Murdoch, N. L. (2020). Does problem-based learning in nursing education empower learning? *Nurse Education in Practice*, 44, 102752. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2020.102752>
- 20.Matthew-Maich, N., Martin, L., Hammond, C., Palma, A., Pavkovic, M., Sheremet, D., & Roche, C. (2016). Nursing students' perceptions of effective problem-based learning tutors. *Nursing Standard*, 31(12), 48–59. <https://doi.org/10.7748/ns.2016.e10318>
- 21.Lang, K., & Parkinson, B. (2023). Problem-based learning in nurse education. *Evidence-Based Nursing*, 26(2), 50–51. <https://doi.org/10.1136/ebnurs-2023-103694>

- 22.Hui, Z., Zewu, Z., Jiao, H., & Yu, C. (2025). Application of ChatGPT-assisted problem-based learning teaching method in clinical medical education. *BMC Medical Education*, 25(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12909-024-06321-1>
- 23.Ghezzi, J. F. S. A., Higa, E. F. R., Lemes, M. A., & Marin, M. J. S. (2021). Strategies of active learning methodologies in nursing education: An integrative literature review. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 74(1), e20200130. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0130>
- 24.Zia, T., Sabeghi, H., & Mahmoudirad, G. (2023). Problem-based learning versus reflective practice on nursing students' moral sensitivity. *BMC Nursing*, 22(1), 215. <https://doi.org/10.1186/s12912-023-01377-8>
- 25.Bilik, Ö., Keskin, R., & Özgür Vatansever, E. (2015). Probleme dayalı öğrenim modeli ile eğitim gören hemşirelik öğrencilerinin boyun eğici davranışlarındaki değişimin incelenmesi. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, 18(1), 50–56.
- 26.Jamshidi, H., Hemmati Maslakkpak, M., & Parizad, N. (2021). Does problem-based learning education improve knowledge, attitude, and perception toward patient safety among nursing students? A randomized controlled trial. *BMC Nursing*, 20, 70. <https://doi.org/10.1186/s12912-021-00588-1>
- 27.Barranquero-Herbosa, M., Abajas-Bustillo, R., & Ortego-Maté, C. (2022). Effectiveness of flipped classroom in nursing education: A systematic review of systematic and integrative reviews. *International Journal of Nursing Studies*, 135, 104327. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2022.104327>
- 28.Kaplan, A., Özdemir, C., & Kaplan, Ö. (2023). The effect of the flipped classroom model on teaching clinical practice skills. *Journal of Emergency Nursing*, 49(1), 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.jen.2022.09.005>
- 29.Njie-Carr, V. P., Ludeman, E., Lee, M. C., Dordunoo, D., Trocky, N. M., & Jenkins, L. S. (2017). An integrative review of flipped classroom teaching models in nursing education. *Journal of Professional Nursing*, 33(2), 133–144. <https://doi.org/10.1016/j.profnurs.2016.07.001>
- 30.Lu, Z., Zhu, J., & Chen, C. (2025). Performance of flipped classroom teaching method during hemodialysis training of nurses. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 58, e20240276. <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2024-0276en>
- 31.Chi, M., Wang, N., Wu, Q., Cheng, M., Zhu, C., Wang, X., & Hou, Y. (2022). Implementation of the flipped classroom combined with problem-based learning in a medical nursing course: A quasi-experimental design. *Healthcare*, 10(12), 2572. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122572>
- 32.Wilson, K. E., & Hobbs, J. R. (2023). Innovative use of a flipped-classroom approach to teach fundamental nursing skills. *Teaching and Learning in Nursing*, 18(1), 144–147. <https://doi.org/10.1016/j.teln.2022.08.002>

- 33.Chen, Y., Li, X., Zhao, J., Li, S., Dai, Y., & Zhou, Z. (2023). Effects of the mini-clinical evaluation exercise teaching mode based on nurse-faculty cooperation in Fundamentals of Nursing course: A quasi-experimental study. *International Journal of Nursing Sciences*, 10(3), 359–366. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2023.06.013>
- 34.Erbuğa, E., & Karakurt, P. (2024). Hemşirelik bölümü öğrencilerinin hemşirelik mesleğine ve klinik uygulamaya yönelik tutumlarının incelenmesi. *Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(1), 1–22.
- 35.Yıldırım Keskin, A. (2020). Hemşirelik öğrencilerinin klinik karar verme algıları ve klinik karar vermelerini etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 102–111. <https://doi.org/10.46971/ausbid.751280>
- 36.Partlak Günüşen, N., & Üstün, B. (2012). Hemşirelik öğrencilerinin klinik eğitimde verilen geribildirime yönelik görüşleri. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, 15(3), 197–204.
- 37.Erbil, N., Kahraman, A., & Bostan, Ö. (2010). Hemşirelik öğrencilerinin ilk klinik deneyim öncesi anksiyete düzeylerinin belirlenmesi. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, 9(1), 10–16.
- 38.Akgün Kostak, M., Aras, T., & Akarsu, Ö. (2012). Hemşirelik öğrencilerinin gözünden klinik hemşirelerin eğitimlerine katkı sağlama durumları. *Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi*, 1(2).
- 39.Jeffries, P. R., Rodgers, B., & Adamson, K. (2015). NLN Jeffries simulation theory: Brief narrative description. *Nursing Education Perspectives*, 36(5), 292–293. <https://doi.org/10.5480/1536-5026-36.5.292>
- 40.Cant, R. P., & Cooper, S. J. (2017). Use of simulation-based learning in undergraduate nurse education: An umbrella systematic review. *Nurse Education Today*, 49, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2016.11.015>
- 41.Shin, S., Park, J. H., & Kim, J. H. (2015). Effectiveness of patient simulation in nursing education: A meta-analysis. *Nurse Education Today*, 35(1), 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2014.09.009>
- 42.Çetkin, T. (2025). Ciddi oyun ve etkileşimli video destekli eğitimin hemşirelik öğrencilerinin psikomotor beceri, algılanan stres, memnuniyet ve öğrenmede kendine güven düzeylerine etkisi (Doktora tezi). İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- 43.Kurt, Ş., & Öztürk, H. (2021). Hemşirelik birinci sınıf öğrencilerinin klinik uygulama yaşantıları: Günlük incelemesi – nitel bir araştırma. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 21(3), 1–13. <https://doi.org/10.69487/hemarge.1190687>
- 44.İnce, M., & Khorshid, L. (2024). Hemşirelik son sınıf öğrencilerinin klinik uygulamalarda kaygılı olduğu durumlar ve karşılaştıkları güçlükler. *Ege*

- 45.Akman, G., Baltacı, N., Metin, A., & Karadeniz Benli, C. (2019). Hemşirelik öğrencilerinin klinik öğrenme çevresine yönelik algıları. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(2), 69–76.
- 46.Yıldırım, K. (2019). Hemşirelik öğrencilerinin cerrahi hastalıkları hemşireliği dersi klinik öğretimi ile ilgili görüşlerinin belirlenmesi (Yüksek lisans tezi). Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü.
- 47.Dağ, Y. S., Yayan, E. H., Yıldırım, M., & Arıcıoğlu Sülün, A. (2023). Simülasyon eğitiminin pediatri dersi alan hemşirelik öğrencilerinin klinik becerilerine etkisi. *Anatolian Journal of Health Research*, 4(1), 25–29.
<https://doi.org/10.29228/anatoljhr.63282>
- 48.Özsaban, A., & Bayram, A. (2020). Türkiye’de hemşirelik öğrencilerinin klinik uygulama deneyimlerini etkileyen faktörler: Sistematiik derleme. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 124–145.
<https://doi.org/10.46971/ausbid.750585>
- 49.Karaca, A., Kızılkaya Beji, N., & Kaya, G. (2024). Nursing students’ perceptions of the clinical learning environment, supervision and nurse teacher: A cross-sectional study. *Journal of Nursology*, 27(3), 202–213.
<https://doi.org/10.17049/jnursology.1445148>
- 50.Altundal, H., Yağtu, L., Denizhan, N. C., & Güneşli, G. (2022). Hemşirelik bölümü öğrencilerinin klinik uygulamalara ilişkin görüşleri. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 15(2), 166–177.
<https://doi.org/10.26559/mersinsbd.972603>

BÖLÜM 76

Genitoüriner Sendrom

Selda Songur Dağlı¹

¹ Doç. Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi
ORCID: 0000-0003-4887-4818

Vulvovajinal atrofi olarak tanımlanan problemin 2014 yılında The North American Menopause Society (NAMS) tarafından Genitoüriner Sendrom (GÜS) olarak tanımlanmasının daha uygun olacağı kanaatine varılmıştır (Portman & Gass, 2014). Perimenapozal ve postmenapozal dönemde temelde Estrojen hormonunun eksikliğine bağlı ortaya çıkan sorunlar sadece vulvovajinal atrofi ile sınırlı kalmamaktadır. Bu dönemde vulvovajinal şikayetlere cinsel ve ürolojik problemler de eşlik etmektedir.

Henüz sendromun tüm parametreleri konusunda tam bir fikir birliği olmadığından insidans için farklı oranlar verilmektedir. GÜS için insidans bazı yayınlarda perimenapozal dönemde %15, postmenapozal dönemde ise %50 olarak bildirilmiştir (Awad & Shawer, 2025). Bazı yayınlarda ise bu oran %13-%87 arasında değişmektedir, sadece vajinal kuruluk şikayetenin insidansı %47-%100; dizüri- inkontinans insidansı ise %23- %50 olarak bildirilmiştir (Mili et al., 2021).

GÜS’da görülen semptomlar vulvovajinal, ürolojik ve seksüel olarak üç başlık altında sıralanmaktadır (Gandhi et al., 2016).

Vulvovajinal semptomlar:

- Vajinal kuruluk,
- Vulvar kaşıntı,
- Vajinal mukozada solukluk,
- Labia minorların füzyonu,
- Labial küçülme,
- Vajinal mukozada lökoplaki, peteşi varlığı,
- Vajinal rugalarda azalma,
- Vajinal kırılganlığın artması,
- Labial atrofi, Vulvar atrofi,
- Üretranın vajina içine retraksiyonu,
- Alkali pH, vajinal ve servikal sekresyonların azalması,
- Pelvik organ prolapsusu,
- Vajinal kubbe prolapsusu,
- Vajinal stenoz ve kısılma,
- Vajen girişinde stenoz

Ürolojik semptomlar:

- Sık idrara çıkma,
- Urgency inkontinans,
- İdrar yaptıktan sonra damlama,
- Noktüri
- Stres inkontinans,
- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu,
- Mesane -trigon iskemisi,
- Meatal stenoz,
- Sistosel ve rektosel,
- Üretra prolapsusu,
- Üretra atrofisi,
- Üretra polipi veya karunkül

Seksüel semptomlar:

- Libido kaybı,
- Kayganlık eksikliği,
- Disparoni,
- Orgazm bozuklukları

Patofizyoloji:

Embriyo gelişimi sırasında dişi genital ve üriner sistemler ürogenital sinüsten gelişirler. Hem Estrojen reseptörleri (ER) hem de Androjen reseptörleri (AR) ürogenital dokularda (vajinal epitel ve mukoza kas tabakası, vulva, mesane, üretra, pelvik taban kasları ve endopelvik fasya) yaygın olarak bulunur. ER'ler ağırlıklı olarak vajinada, AR'ler vulvar vestibül, labia minora ve majorada daha bol bulunur (Palacios, 2020).

Alt genital sistemde Estrojen önemli görevler üstlenir. Vajinal epitelde Estrojen katmanlı yapının korunmasında önemli rol üstlenir. Kanlanmanın ve kayganlığın sağlanması, kollajen yapımının uyarılmasıyla vajenin derinliği korunması Estrojen hormonu tarafından sağlanır. Estrojen sayesinde laktobasilluslar glikojeni laktik asite dönüştürerek vajen pH'nı asiditesini sağlarlar. Asidik ortam sayesinde alt idrar yolu enfeksiyonu gelişmesi riski azaltılmış olur. Vulvovajinal semptomlar vajenin incelenmesi, asidite ve floranın

değişmesi sonucu oluşur. Üretra ve mesanede meydana gelen değişiklikler sonucu da ürolojik semptomlar ortaya çıkar.

Sağlıklı mikrobiyatada, laktobasilluslar baskın, pH asidik, anaerob mikroorganizma %1 den azdır. Postmenapozal mikrobiyatada ise; Provetella, E. Koli, Streptokokus ve Basilyus baskınken, laktobasilluslar azalmıştır, pH alkali, glikojen azalmış, anaerob mikroorganizmalar da artmıştır.

GÜS de Estrojen etiyolojide büyük rol oynamaktadır. Estrojen, ürogenital anjiyogenez ve kan akımını, Kollajen ve Elastin yapımını, Glikozaminoglikan sentezini artırır. Genitoüriner epitel proliferasyonunu ve rejenerasyonunu kontrol eder, vajinal sekresyonu artırır, laktobasillus dominansını sağlar, pH'ı asidik yapar, ürogenital enfeksiyonu önler.

Hayat kalitesi; Sağlıklı olma durumu, hayattan zevk alma, hayatın bileşenlerine katılma rahatlığı ve yeterliliği ile değerlendirilir. GÜS de hayatın olağan işleyişinin bir sonucu olarak görülmekte ve şikayetler yeterince dile getirilememektedir. Yapılan bir araştırmada Vulvo- vajinal atrofi şikayetini sağlık profesyonellerine ifade etme oranı %56 olarak bildirilmiştir (Kingsberg, Wysocki, Magnus, & Krychman, 2013).

GÜS düşünülen kişilerde iyi bir anamnez almak tanıya ulaşmanın en önemli adımıdır. Fizik muayene ve basit bir takım testler ile tanıya kolayca ulaşılabilir. Yaşam kalite ve kadın seksüel işlev indeksleri ile semptomların derecelendirilmesi sağlanabilir.

Fertil dönemde vajinal sürüntüde periferik hücre, postmenapozal dönemde ise bazal tabaka hücreleri baskın olarak görülür. Sürüntüden yapılan Vajinal Maturasyon İndeksi (VMI) kullanılarak vulvovajinal atrofinin hem tanısının konulması hem de tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesi sağlanabilir (McEndree, 1999).

Tanıda Vajinal Sağlık İndeksi kullanılabilir (Bachmann, 1995; Palacios, Losa, Dexeus, & Cortés, 2017). İndekste 5 ile 25 arasında bir puan elde edilir, hesaplanan puan düştükçe vulvovajinal atrofinin derecesi artar (Tablo 1).

Tablo 1. Vajinal Sağlık İndeksi

Puan	1	2	3	4	5
Elastasite	Yok	Kötü	Orta	İyi	Mükemmel
Sekresyon miktarı	Yok	Az	Orta	İyi	Normal
pH	≥ 6,1	5,6- 6,0	5,1- 5,5	4,7-5,0	≤4,6
Epitel bütünlüğü	Dokunmadan önce peteşi var	Hafif temasla kanamalı	Kazımakla kanamalı	Frajil değil, epitel ince	Normal
Nemlenme	Yok, yüzeysel inflamasyon	Yok, inflamasyon yok	Minmal	Orta	Normal

Sadece menapoza bağlı semptomların sorgulandığı, The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire (VSQ) adlı anket de tanıda kullanılabilir (Erekson et al., 2013). VSQ, semptomlar, duygular, yaşam etkisi ve cinsel etki olmak üzere dört ölçekten oluşan 21 maddelik yazılı bir ankettir.

GÜS de kişilerin şikayetlerinin derlendiği hem de nesnel bulgularla desteklendiği bir sistemin geliştirilebilmesi için daha geniş tabanlı çalışmalara ihtiyacı vardır.

Tedavi

GSM yönetimi, hastanın bireysel semptomlarını, rahatsızlığın ciddiyetini, tıbbi geçmişini ve tedavi tercihlerini dikkate alan, kişiye özel bir yaklaşımı kapsar (Awad & Shawer, 2025).

GSM tedavisi dört basamaklı bir plan dahilinde yapılabilir;

1. Hayat tarzı değişiklikleri
2. Hormon dışı tedaviler
3. Hormonal tedaviler
4. Lazer tedavisi.

Hayat tarzı değişiklikleri;

- Sigara bıraktırma,
- Obesitenin azaltılması,
- Pelvik taban kaslarını güçlendirici egzersizler yaptırmak,
- Seksüel aktivitenin devamını sağlamak,
- Hijyene dikkat etmek.

Sigarayı bırakarak antiestrojenik etki azaltılmış olur. Düzenli seksüel aktivite ile vajinal daralma yavaşlatılabilir. Vajinal ve idrar yolu enfeksiyonlarını azaltmak için hijyen konusunda kişilerin aydınlatılması da büyük önem taşır.

Nonhormonal tedavi;

NAMS GÜS de ilaç tedavisinde ilk tercih olarak kayganlaştırıcı ve nemlendiricileri önermektedir (Andrew, 2020).

Kayganlaştırıcı ve nemlendiriciler, Osmolalitesi 200- 600 mOsm/kg, Glikol %9.9 ve altı, pH 3.5- 5 arasında olmalı, Paraben, Klorheksidin, polikuaertenyum-15 içermemelidir.

Pelvik taban fizyoterapisi (PFPT), GSM'yi tedavi etmek için yan etkisi olmayan konservatif bir yaklaşımdır. GÜS idrar semptomlarının öncelikle davranışsal değişikliklerle ve ikinci adımda lokal Estrojen tedavisini takiben PFPT veya spesifik farmakolojik mesane tedavileriyle tedavi edilmesi gerektiği öne sürülmüştür (Christmas, Huguenin, & Iyer, 2024).

Hormonal tedavi:

Nonhormonal tedaviye yeterince cevap alınmadığı durumlarda hormonal tedaviler kullanılabilir. Hormonal tedaviler dört başlık altında toplanabilir:

1. Estrojen
2. Androjen
3. SERM
4. STEAR

Estrojen:

Patofizyolojisinin temelinde Estrojen eksikliği olan bir hastalık için en etkili tedavi şeklidir. Estrojen tedavisinde, normal vajinal sekresyonun oluşması, mikrobiyatanın düzenlenmesi, pH ayarlanması, vajinal renk ve görünümün sağlanmasında çok başarılı sonuçlar alınır. Sistemik kullanım derin ven trombozu, endometriyal ve meme patolojileri nedeniyle sadece GÜS de tercih edilen bir yöntem değildir. Lokal Estrojen tedavisi tercih edilir, altı ayın altındaki kullanımlarda Progesteron ilavesi gerekmez, kan seviyesini arttırmaz.

Mevcut ticari vajinal östrojen ürünleri arasında, estradiol vajinal tablet, halka, krem formları mevcuttur, haftalık kullanım önerilir. Lokal östrojenler aromataz inhibitörlerinin etkinliğini etkileyebileceği için aromataz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda kullanılması önerilmez (Kendall, Dowsett, Folkerd, & Smith, 2006). Bu uyarılara American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) da dikkat çekmektedir (Obstetricians & Gynecologists, 2012).

Lokal estrojen tedavisi Detrüsör kasında ekstabillite ve kontraktabiliteyi azaltır. Sıkışma inkontinansında ve tekrarlayan üriner enfeksiyonlarda orta derece etkili iken stres inkontinansda etkisi net değildir (Rahn et al., 2014).

Estrojen ilaçlarının prospektüslerine göre riskli gruplar: Kardiyovasküler hastalıklar, Demans, Meme Ca, Endometriyal Ca, Tromboemboli gelişme riski yüksek olanlar. Bu uyarılara rağmen lokal Estrojen kullanımında tromboemboli ve meme Kanseri insidansında artış görülmemiştir (Rahn et al., 2014).

Tibolon:

19- nortestesteron türevidir. Sistemik kullanılır. Zayıf Estrojenik, zayıf Progestojenik, zayıf Androjenik etkilidir. Vajinal dokuda Estrojenik etki baskınken beyinde Androjenik etki baskındır. Meme kanserinde kullanımı önerilmez. Menapozda hormon replasman tedavisinde kullanılan hastalarda GÜS semptomlarında da düzelme sağladığı görülmüştür (Geng et al., 2020). GÜS de iyi bir alternatif, çünkü hipoaktif seksüel istek bozukluklarına, genital ağrı ve penetrasyon bozukluğuna iyi gelir (De Leo, Governini, Ponchia, Recalcati, & Murina, 2024).

Ospemifen:

Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (SERMs). Dokuya spesifik Estrojen vajinal dokuda ve kemikte agonist etkili iken, memede antagonist etkiye sahiptir. Doz 60mg/gün. Estrojenin riskli olduğu gruplarda güvenli kullanım imkanı sağlar, meme kanserinde veriler henüz yetersizdir (Hernandez, 2024).

Tissue Selective Estrogen Complex (TSEC):

Bazedoksifen (SERM) ile Estrojen bileşiminde oluşan moleküllere TSEC adı verilmektedir. Vazomotor ve GÜS semptomlarının azaltılmasını sağlar. Kemik üzerinde agonistik etkiye sahip iken meme ve endometriumda antagonistik etki gösterir. Meme Ca da kullanımda yeterli veri yok. Venöztromboemboli riski ise yüksektir.

Lokal androjenler:

Testosteron; Hipoaktif cinsel arzu bozukluklarında etkindir. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmamıştır. İntravajinal Testosteron'un vajinal kuruluk ve disparoniide etkin olduğu görülmüşse de etkileri ve yan etkileri konusunda yeterli veri yoktur.

Dehidroepiandrosterone (DHEA); Prasteron, DHEA içeren bir preparattır. FDA, GÜS için kullanım onayı vermiştir. Vajinal atrofiye bağlı semptomlarda, cinsel fonksiyonlarda iyileşme sağlamaktadır (Labrie et al., 2015). Ama üriner

sistem semptomlarındaki iyileşme için yeterli veri yoktur. Meme kanserli vakalarda kullanıma olumlu bakılmaktadır.

Laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation):

Neokollagenesis, Elastogenesis ve Anjiyogenesisi artırarak GÜS da şikayetlerin azalmasını sağlamaktadır (Gunawan & Erlina, 2023; Salvatore et al., 2023). Az sayıdaki randomize kontrollü çalışma, hem objektif hem de sübjektif semptomlarda plaseboya karşı bir ayrım göstermeyi başaramamıştır (Mension et al., 2023; Page et al., 2023).

Sonuç olarak daha önce vulvovajinal atrofi olarak adlandırılan hipoestrogenik durumda ortaya çıkan şikayetler Genito Üriner Sendrom tanısı altında toplanmıştır. Bu tanılamayı yaparken hastanın menapoza giriş şekli, yaşı, sistemik hastalık ve ilaç kullanımı, psikososyal durumu ve cinsel sağlığının birlikte değerlendirilmesi, tedavinin hastaya özel planlanması gerekmektedir. Öncelikli olarak nonhormonal tedaviler ile başlanıp adım adım diğer tedavilere geçilmelidir. Kronik bir hastalık olduğu unutulmamalı uzun süreli takip ve tedavi planlanması yapılmalıdır. Farklı yaş gruplarında ve farklı klinik koşullarda genitoüriner sağlığı, uzun ömrü ve cinsel işlevi desteklemek için bireyselleştirilmiş bir yönetim yaklaşımı gereklidir. Semptomların tanımlanması, tedavisi ve takiplerinde geniş tabanlı, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

- Andrew, M. (2020). 2020 NAMS Virtual Annual Meeting. *Menopause*, 27(12), 1447.
- Awad, H., & Shawer, S. (2025). Genitourinary syndrome of menopause: overview and management. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*.
- Bachmann, G. (1995). Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*, 22, S1-S5.
- Christmas, M., Huguenin, A., & Iyer, S. (2024). Clinical Practice Guidelines for Managing Genitourinary Symptoms Associated with Menopause. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 67(1), 101-114.
- De Leo, V., Governini, L., Ponchia, R., Recalcatti, D., & Murina, F. (2024). Effectiveness of Combination of Tibolone and Lactobacilli Plus Lactoferrin in Postmenopausal Women with Vulvar Vestibular Pain: A Preliminary Report. *Nutrients*, 16(14), 2378.
- Erekson, E. A., Yip, S. O., Wedderburn, T. S., Martin, D. K., Li, F.-Y., Choi, J. N., . . . Fried, T. R. (2013). The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire: a questionnaire for measuring vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause*, 20(9), 973-979.
- Gandhi, J., Chen, A., Dagur, G., Suh, Y., Smith, N., Cali, B., & Khan, S. A. (2016). Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(6), 704-711.
- Geng, L., Huang, W., Jiang, S., Zheng, Y., Zhou, Y., Zhou, Y., . . . Tao, M. (2020). Effect of menopausal hormone therapy on the vaginal microbiota and genitourinary syndrome of menopause in Chinese menopausal women. *Frontiers in Microbiology*, 11, 590877.
- Gunawan, Y. W., & Erlina, Y. (2023). Efficacy and safety of carbon dioxide laser therapy compared with sham for genitourinary syndrome of menopause management: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Menopause*, 30(9), 980-987.
- Hernandez, V. M. V. (2024). Management of the Genitourinary Syndrome of Menopause One Decade After Its Description. *J of Clin Case Stu, Reviews & Reports* 2 (2), 1-13. In: Corresponding Author: Victor Manuel Vargas Hernandez, *Obstetrics and*
- Kendall, A., Dowsett, M., Folkard, E., & Smith, I. (2006). Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Annals of Oncology*, 17(4), 584-587.
- Kingsberg, S. A., Wysocki, S., Magnus, L., & Krychman, M. L. (2013). Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *The journal of sexual medicine*, 10(7), 1790-1799.

- Labrie, F., Derogatis, L., Archer, D. F., Koltun, W., Vachon, A., Young, D., . . . Côté, I. (2015). Effect of intravaginal prasterone on sexual dysfunction in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *The journal of sexual medicine*, 12(12), 2401-2412.
- McEndree, B. (1999). Clinical application of the vaginal maturation index. *Nurse Practitioner*, 24(9), 48.
- Mension, E., Alonso, I., Anglès-Acedo, S., Ros, C., Otero, J., Villarino, Á., . . . Castrejón, N. (2023). Effect of fractional carbon dioxide vs sham laser on sexual function in survivors of breast cancer receiving aromatase inhibitors for genitourinary syndrome of menopause: the LIGHT randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 6(2), e2255697-e2255697.
- Mili, N., Paschou, S. A., Armeni, A., Georgopoulos, N., Goulis, D. G., & Lambrinoudaki, I. (2021). Genitourinary syndrome of menopause: a systematic review on prevalence and treatment. *Menopause*, 28(6), 706-716.
- Obstetricians, A. C. o., & Gynecologists. (2012). Management of gynecologic issues in women with breast cancer (Practice Bulletin No. 126). *Obstet Gynecol*, 119, 666-682.
- Page, A. S., Verbakel, J. Y., Verhaeghe, J., Latul, Y. P., Housmans, S., & Deprest, J. (2023). Laser versus sham for genitourinary syndrome of menopause: a randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 130(3), 312-319.
- Palacios, S. (2020). Expression of androgen receptors in the structures of vulvovaginal tissue. *Menopause*, 27(11), 1336-1342.
- Palacios, S., Losa, F., Dexeus, D., & Cortés, J. (2017). Beneficial effects of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC women's health*, 17(1), 21.
- Portman, D. J., & Gass, M. L. (2014). Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *The journal of sexual medicine*, 11(12), 2865-2872.
- Rahn, D. D., Carberry, C., Sanses, T. V., Mamik, M. M., Ward, R. M., Meriwether, K. V., . . . Murphy, M. (2014). Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, 124(6), 1147-1156.
- Salvatore, S., Ruffolo, A., Phillips, C., Athanasiou, S., Cardozo, L., Serati, M., & Group, E. W. (2023). Vaginal laser therapy for GSM/VVA: where we stand now—a review by the EUGA Working Group on Laser. *Climacteric*, 26(4), 336-352.

BÖLÜM 77

Erken Osmanlı Tıbbında Travmatik Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları: Tabîb İbn-i Şerîf Üzerinden bir Değerlendirme

Yaşar Mahsut Dinçel¹ & Oktay Adanır²

¹ Doç. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD., ORCID : 0000-0001-6576-1802

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji bölümü, ORCID NO: 0000-0003-3327-4705

GİRİŞ

Kas-iskelet sistemi travmaları, insanlık tarihi boyunca tıbbi uygulamaların merkezinde yer almıştır. Kırıklar, çıkıklar ve yumuşak doku zedelenmeleri hem fonksiyon kaybına yol açmaları hem de yaşam kalitesini etkilemeleri nedeniyle her dönemde hekimlerin temel ilgi alanlarından biri olmuştur. Antik Yunan’da Hipokrat ve Galen tarafından tanımlanan temel redüksiyon ve immobilizasyon ilkeleri, İslam tıbbı aracılığıyla geliştirilmiş ve Anadolu coğrafyasına aktarılmıştır (Hippocrates, 1978).

Osmanlı Devleti’nin kuruluş döneminde, bu bilgi birikimi hem sözlü gelenek hem de yazılı eserler yoluyla sürdürülmüştür. Bu dönemin önemli hekimlerinden biri olan Tabîb İbn-i Şerîf, Yâdigâr adlı eserini Türkçe kaleme alarak dönemin sağlık anlayışını yansıtan özgün bir kaynak ortaya koymuştur (İbn-i Şerîf, 2017). Eserin beşinci bölümü, kırıklar, çıkıklar ve ezilmeler gibi travmatik kas-iskelet sistemi sorunlarına ayrılmış olması bakımından Ortopedi ve Travmatoloji tarihine ışık tutmaktadır.

Bu kitap bölümünde, Yâdigâr’ın beşinci bölümünde yer alan tedavi yaklaşımları, çağdaş Ortopedi ve Travmatoloji ile etnofarmakoloji bilgileri ışığında değerlendirilmiş; geleneksel uygulamaların modern bilimsel temellerle ilişkisi tartışılmıştır.

TARİHSEL BAĞLAM VE ESERİN ÖNEMİ

Tabîb İbn-i Şerîf, XIV. ve XV. yüzyıllar arasında Bursa’da yaşamış bir hekim ve eczacıdır. Yâdigâr adlı eseri, koruyucu ve tedavi edici hekimliği bir arada ele alması bakımından erken Osmanlı tıbbının karakteristik özelliklerini yansıtmaktadır (İbn-i Şerîf, 2017). Eserin bir devlet adamı olan Umur Bey’e ithaf edilmiş olması, tıbbi bilginin yalnızca hekimler arasında değil, yönetici elit çevrelerde de değer gördüğünü göstermektedir (İbn-i Şerîf, 2017).

Osmanlı tıbbı, Antik Yunan ve İslam tıbbı geleneğinin sentezinden doğmuş; çeviri faaliyetlerinin yanı sıra özgün klinik gözlemlerle gelişmiştir (İhsanoğlu, 2004). Yâdigâr, bu sentezin Türkçe olarak ifade edilmiş önemli örneklerinden biridir.

YÂDİGÂR’DA KIRIK VE ÇIKIK ANLAYIŞI

İbn-i Şerîf, kırık ve çıkıkların tedavisinde öncelikle vücuttaki “bozulmuş dengenin” giderilmesini amaçlamaktadır. Bu yaklaşım, dönemin humoral patoloji anlayışıyla uyumludur. Kırık sonrası ilk müdahale olarak kan aldırılmasının önerilmesi, bu dengenin yeniden sağlanmasına yönelik bir uygulama olarak yorumlanabilir (İbn-i Şerîf, 2017).

Ancak günümüz bilgilerine göre kırık iyileşmesinde lokal kanlanma ve hematoma oluşumu kritik öneme sahiptir. Kırık hematoma, hücresel sinyal yollarını aktive ederek kallus oluşumunu başlatan temel biyolojik faktörlerden

biridir (Schell ve ark., 2017). Bu nedenle travma sonrası erken dönemde kan kaybının artırılması, iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir (Sheen, Mabrouk & Garla, 2025).

ÖNERİLEN HACAMAT, HEMATOM VE MODERN YAKLAŞIM

Yâdigâr'da kan aldırmanın mümkün olmadığı durumlarda hacamat yapılması önerilmektedir (İbn-i Şerîf, 2017). Bu uygulamanın, kanın farklı bir bölgeye yönlendirilerek şişliğin azaltılması amacı taşıdığı anlaşılmaktadır. Günümüzde ise hematoma boşaltılması yalnızca belirli klinik durumlarda, örneğin kompartman sendromu riski varlığında veya ciddi dolaşım bozukluğu oluşturduğunda önerilmektedir (Tanrikulu & Gönen, 2017).

Modern ortopedik yaklaşım, mümkün olduğunca kırık hematoma korunmasını ve biyolojik iyileşme sürecine katkı sağlamasını hedeflemektedir (Schell ve ark., 2017).

ÖNERİLEN BESLENME YÖNTEMLERİ VE KEMİK İYİLEŞMESİ

İbn-i Şerîf'in kırık hastalarına erik suyu içirilmesini önermesi dikkat çekicidir (İbn-i Şerîf, 2017). Günümüzde kuru eriklerin kemik metabolizması üzerindeki olumlu etkileri bilimsel olarak gösterilmiştir. Özellikle osteoblast aktivitesini artırdığı ve kemik rezorpsiyonunu azalttığı bilinmektedir (Wallace, 2017).

Bu durum, beslenmenin kırık iyileşmesindeki rolünün 15. yüzyılda sezgisel olarak fark edildiğini düşündürmektedir.

ÖNERİLEN BİTKİSEL TEDAVİLERİN FARMAKOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

Ravent (Rheum officinale – Rheum palmatum)

Yâdigâr'da râvend-i çînî olarak adlandırılan bitkinin içirilmesi ve yakı olarak kullanılması önerilmektedir (İbn-i Şerîf, 2017). Modern çalışmalarda bu bitkinin anti-inflamatuar ve antibakteriyel özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Cao ve ark., 2017; Lal, Chandraker & Shukla, 2020). Bununla birlikte, inflamasyon kırık iyileşmesinin erken evresinde gerekli olduğundan, bu tür etkilerin dikkatle değerlendirilmesi gerekir (Tanrikulu & Gönen, 2017).

Beşparmak Otu (Potentilla erecta)

Encübâr olarak tanımlanan bu bitki, anti-inflamatuar özellikleriyle bilinmektedir (Masullo ve ark., 2015). Ancak modern klinik veriler, kırık kaynaması üzerinde doğrudan bir etkisini göstermemektedir.

İspanak ve Yeşil Mercimek

Spinacia oleracea ve *Vigna radiata*, mineral ve protein içeriği açısından zengin besinlerdir. Bu besinlerin demir, kalsiyum ve folik asit içeriği sayesinde kemik sağlığını desteklediği bilinmektedir (Gaikwad, Shete & Otari, 2010; Nair ve ark., 2013).

EZİKLER VE YUMUŞAK DOKU YARALANMALARINA ÖNERİLER

Yâdigâr'da eziklerde gül yağı, nergis yağı ve papatya yağı gibi bitkisel yağların lokal olarak uygulanması önerilmektedir (İbn-i Şerîf, 2017). Günümüzde bu yağların antioksidan, nemlendirici ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Wang, 2024; Mishra, Mishra & Chattopadhyay, 2012). Bu yönüyle İbn-i Şerîf'in yaklaşımı, modern yumuşak doku bakımı ilkeleriyle kısmen örtüşmektedir.

REDÜKSİYON VE İMMOBİLİZASYON KONUSUNDA ÖNERİLER

İbn-i Şerîf, kırıkta kemiğin yerine oturtulmasını ve uygun şekilde sarılmasını, çıkıkta ise eklem çukuru yerine getirilmesini önermektedir (İbn-i Şerîf, 2017). Bu yaklaşım, modern Ortopedi ve Travmatoloji pratiğinin temel ilkeleriyle uyumludur (Kalenderer & Ağuş, 2011).

TARİHSEL VE BİLİMSEL DEĞERLENDİRME

Yâdigâr'da yer alan tedavi yöntemlerinin bir kısmı günümüz tıbbıyla çelişse de, bu durum dönemin bilgi sınırları ve sosyo-kültürel koşulları çerçevesinde değerlendirilmelidir. Levey (1973), Arap ve İslam farmakolojisinin modern tıbbın gelişiminde önemli bir köprü oluşturduğunu vurgulamıştır.

Osmanlı tıbbı, yalnızca aktarıcı bir gelenek değil, aynı zamanda özgün klinik gözlemlere dayanan bir bilgi üretim alanıdır (Pormann & Savage-Smith, 2008; Cooper, 2016).

SONUÇ

Tabîb İbn-i Şerîf'in Yâdigâr adlı eserinin beşinci bölümü, erken Osmanlı döneminde kas-iskelet sistemi travmalarına yönelik yaklaşımları anlamak açısından önemli bir kaynaktır. Bitkisel tedaviler ve beslenme önerileri, dönemin gözleme dayalı tıp anlayışını yansıtmaktadır. Modern Ortopedi ve Travmatoloji bilgileriyle karşılaştırıldığında bazı uygulamalar geçerliliğini yitirmiş olsa da, bazı yaklaşımların günümüz bilgileriyle örtüştüğü görülmektedir.

Bu değerlendirme, tarihsel tıp metinlerinin eleştirel ve bilimsel bir bakış açısıyla yeniden okunmasının önemini ortaya koymakta; geleneksel bilginin modern araştırmalara katkı potansiyelini vurgulamaktadır.

KAYNAKÇA

- Aburjai, T. A. (2000). Anti-platelet stilbenes from the aerial parts of *Rheum palaestinum*. *Phytochemistry*, 55(5), 407–410.
- Cao, Y. J., Pu, Z. J., Tang, Y. P., Shen, J., Chen, Y. Y., Kang, A., Zhou, G. S., & Duan, J. A. (2017). Advances in bio-active constituents, pharmacology and clinical applications of rhubarb. *Chinese Medicine*, 12, 36. <https://doi.org/10.1186/s13020-017-0158-5>
- Cooper, A. (2016). Global histories of medicine: Encounters, exchanges and the challenge of comparison. *History of Science*, 54(4), 387–404.
- Darias, V. (1987). Analgesic activity of some phenolic components of rhubarb. *Farmaco (Edizione Scientifica)*, 33, 460–465.
- del Hierro, J. N., Herrera, T., Fornari, T., Reglero, G., & Martin, D. (2018). The gastrointestinal behavior of saponins and its significance for their bioavailability and bioactivities. *Journal of Functional Foods*, 40, 484–497.
- Dimitrova, V., & Tashev, A. (2019). Medical plants on the territory of Petrohan training and experimental forest range, Bulgaria. *Agriculturae Conspectus Scientificus*, 84(1).
- Gaikwad, P. S., Shete, R. V., & Otari, K. (2010). *Spinacia oleracea* Linn: A pharmacognostic and pharmacological overview. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 1(1), 78–84.
- Gutas, D. (2012). Greek thought, Arabic culture: The Graeco-Arabic translation movement in Baghdad and early Abbasid society. *History of Science*, 50(1), 89–107.
- Hippocrates. (1978). On fractures. In J. Chadwick & W. N. Mann (Eds.), *Hippocratic writings*. Penguin Classics.
- İbn-i Şerîf, T. (2017). *Yâdigâr* (Haz. Komisyon). Merkezefendi Geleneksel Tıp Derneği.
- İhsanoğlu, E. (2004). Science, medicine and technology in the Ottoman Empire. *History of Science*, 42(4), 415–432.
- Kalenderer, Ö., & Ağuş, H. (2011). The choice of internal fixation device in fracture treatment. *TOTBİD Dergisi*, 10(2), 143–146.
- Lal, M., Chandraker, S. K., & Shukla, R. (2020). Antimicrobial properties of selected plants used in traditional Chinese medicine. In *Functional and preservative properties of phytochemicals* (pp. 119–143). Academic Press.
- Levey, M. (1973). Arabic pharmacology and its influence on medieval Europe. *History of Science*, 11(2), 93–118.

- Masullo, M., Montoro, P., Mari, A., Pizza, C., & Piacente, S. (2015). Medicinal plants in the treatment of women's disorders: Analytical strategies to assure quality, safety and efficacy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 113, 189–211. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.03.020>
- Mishra, A., Mishra, A., & Chattopadhyay, P. (2012). Assessment of in vitro sun protection factor of *Calendula officinalis* L. essential oil formulation. *Journal of Young Pharmacists*, 4(1), 17–21. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.93575>
- Nair, R. M., Yang, R.-Y., Easdown, W. J., Thavarajah, D., Thavarajah, P., Hughes, J. A., & Keatinge, J. D. H. (2013). Biofortification of mungbean (*Vigna radiata*) as a whole food to enhance human health. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93, 1805–1813. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6110>
- Pormann, P. E., & Savage-Smith, E. (2008). Medieval Islamic medicine: Tradition and innovation. *History of Science*, 46(2), 197–213.
- Schell, H., Duda, G. N., Peters, A., Tsitsilonis, S., Johnson, K. A., & Schmidt-Bleek, K. (2017). The haematoma and its role in bone healing. *Journal of Experimental Orthopaedics*, 4(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40634-017-0079-3>
- Sheen, J. R., Mabrouk, A., & Garla, V. V. (2025). Fracture healing overview. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Tanrikulu, S., & Gönen, E. (2017). Fracture healing. *TOTBİD Dergisi*, 16, 455–475.
- Wallace, T. C. (2017). Dried plums, prunes and bone health: A comprehensive review. *Nutrients*, 9(4), 401. <https://doi.org/10.3390/nu9040401>
- Wang, H. (2024). Beneficial medicinal effects and material applications of rose. *Heliyon*, 10(1).
- Yenikalaycı, A. (2023). Importance, utilization and problems of the rhubarb (*Rheum ribes* L.) plant. *Lokman Hekim Journal*, 13(3), 515–520.

BÖLÜM 78

Otoimmünite ve Otoimmün Hastalıklar

**Habibe Altınışik Eşmekaya¹ &
Hasan Hüseyin Hadimli²**

¹ Veteriner Hekim, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya Selçuklu, ORCID: 0009-0006-5305-5453

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya Selçuklu, ORCID: 0000-0002-7665-687X

GİRİŞ

Doğumun ilk anlarından itibaren canlı yaşamını devam ettirebilmek için bir takım ihtiyaçlar halindedir. Fakat bu devamlılık ihtiyaçların karşılanması yanında mikroorganizmalar dahil diğer patojenlere karşı bağışıklık sistemi aracılığıyla organizmanın korunmasını da gerektirir. Bağışıklık sistemi; canlıyı hastalıklara karşı korumakla ve vücudun kendi hücrelerini yabancılardan ayırt ederek patojenleri yok etmekle yükümlüdür. Organizmayı korumakla görevli olan bağışıklık sistemi fiziksel bariyerleri, doku ve kandaki fagositoz yapan hücreleri, kan doku kökenli çeşitli molekülleri içeren mekanizmaları bulundurmaktadır. Herhangi bir etkenle yaşamı boyunca savaş halinde olan organizma bu savaşları kazanarak yaşamını idame ettirir. Fakat organizmanın savaşmadığı veya kendine savaş açtığı durumlarda söz konusudur. Organizmada bağışıklık sisteminin kendini yabancı antijen olarak algılamasıyla otoimmün hastalıklar; işlevlerinde bir eksiklik veya görevlerini yerine getirememesi ile immün yetmezlik hastalıkları meydana gelmektedir.

1. OTOANTİKOR VE OTOİMMÜNİTE

Yirminci yüzyılın başlarında Alman mikrobiyolog Ehrlich, kendi kendine zarar vermemek olarak 'Horror Autotoxicus' kavramını kendi vücudundaki kimyasal gruplara tepki vermemesinin sebebi olarak tanıttı ve bağışıklık sisteminin korumakla görevli olduğu dokulara zarar vermesinin önüne geçen bir mekanizma olarak nitelendirdi (Bennett, 1984; Steinman, 1995). Bu yüzyılın ortalarında ise Burnet, immünite üzerine klonal seçim teorisini sundu (Steinman, 1995). Otoimmünitenin gerçekleşmesi halinde bağışıklık sistemi kendi dokularına zarar verir ve otoimmün hastalıklar oluşur şeklinde düşünülmüştür. Kendi antijenlerine karşı reaksiyon girme yeteneğine sahip olan bileşenler için otoantikor ifadesi kullanılırken kendine karşı da tepki verebilen immünositlere otoreaktif hücreler denmiştir. Bir hastalığın tam anlamıyla otoimmün olabilmesi için otoantikorların ve otoreaktiflerin patogeneizde rol alması gerekmektedir (Bennett, 1984). Ayrıca sağlıklı bir organizmada otoreaktif T ve B hücreleri bulunmaktadır, bu otoreaktif T hücreleri tüm organlarda bulunur ve geniş bir otoantijen popülasyonunu tanır (Bach, 2005).

T hücreleri timusta negatif seleksiyon sürecinde kendi antijenleri ile karşılaştıklarında kendi kendine tepki vererek ölürler. Timik seleksiyondan kaçarak sağlıklı canlılarda da bulunan otoreaktif T hücreleri, bazı mekanizmalar ile kısmen de olsa korunur fakat bu mekanizmaların bozulumu veya belirli patojene maruz kalma gibi çeşitli faktörlerle otoimmün hastalıklar oluşabilir (Steinman, 1995). Lenfositler organizmada kendinden olan ve olmayanı ayırt edebilmek için kemik iliği ve timusta farklılaşma ve gelişimi sırasında pozitif olarak seçilmek için kendi yapılarında reseptör aracılı pozitif sinyaller kullanırlar. Bu sırada kendini tanıma yeteneğini kazansalar da kendi yapılarına cevap oluşturabilmeyi de kazanırlar. Yani normal ve sağlıklı bir organizmada otoreaktif

lenfositler mevcuttur fakat bunların zararının önlenmesi için bir takım önlem mekanizmaları da mevcuttur. Kendi proteinleri için yüksek affiniteli reseptörler taşıyan lenfositler bir dizi koruyucu mekanizmaya sahiptirler: apoptoz olarak adlandırılan aktif bir intihar mekanizması ile silinmesi, anergi ve sitokin tepkilerinde sapmalar, self antijenleri veya nonself lenfositleri ile temas yaşamış özel bir lenfosit alt kümesi tarafından aktif baskılamanın geliştirilmesi. Yani otoimmün hastalıklar denildiğinde bu mekanizmaların ilerleyiş ve işleyişinde bozulmalar veya aksaklıklar söz konusudur (Burkhardt & Kalden, 1997).

Otoimmün hastalık kavramını tek bir mekanizma ile açıklamak mümkün değildir, net bir açıklama olmamakla birlikte bir hastalıkta birden fazla mekanizmada söz konusu olabilir (Bennett, 1984). Bağışıklık sistemi organizmayı korumak için ve kendini zararlılardan ayırt etmek için detaylı ayrımlara sahiptir. Bu süreçteki eksiklikler, enfeksiyonlara duyarlılık ve zararsız antijenlere aşırı reaksiyon vererek immünopatolojiye ve otoimmüniteye neden olabilir (Munz, Lunemann, Getts, & Miller, 2009).

Vücudun kendini tanıması, embriyo ve yenidoğan sürecinde immünolojik toleransın kurulmasına bağlıdır, bağışıklık sistemi vücut bileşenleri ile tanıştığında zaten tepki oluşturamayacak bir pozisyonadadır ve tanıma işlemi gerçekleşir bu sebeple de ilerleyen süreçte tepki oluşturmazlar. Fakat gelişimini tamamlamamış hayvanda lens, miyelin gibi dokular bağışıklık sisteminden sekestre edilirse veya gizlenirse ya da spermatozoa gibi yaşamın ilerleyen sürecinde gelişirse bağışıklık sistemine antijen gibi davranırlar (Bennett, 1984).

İlaç etkileşimleri, mikrobial enfeksiyonlar, tümör antijenlerinin hücre yüzeyinde görülmesine sebep olan neoplastik değişiklikler, viral antijenlerin hücre zarına dahil edilmesi gibi kimyasal, biyolojik, fiziksel faktörlerden dolayı vücutta yeni materyal oluşabilir veya gizli materyal ortaya çıkabilir (Bennett, 1984). Genetik faktörler viral hastalıklar gibi çevresel etmenlerle maruziyet otoimmünite ile sonuçlanabilir. Başka bir deyişle aşırı reaktif bağışıklığa sahip canlıda şiddetli birincil enfeksiyon oluşturan yaygın patojenler otoimmüniteyi tetikleyebilir. Patojenler tarafından istila edilen canlıda savunma yeteneği, patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) adlı germline kodlu reseptörler tarafından yönlendirilir. Bu moleküller; bakteri, virus ve mantar tanıyan Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), nükleotid bağlayıcı ve oligomerizasyon alanı benzeri reseptörler (NOD), retinoik asit ile indüklenebilir gen I (RIG-I) benzeri helikazlar içerir. Söz konusu moleküller; reseptör tanımasıyla tetiklenen sinyal yollarını, antijen sunma kapasitesini, ortak uyarıcı moleküllerin antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından ekspresyonunu, tip I interferon üretimini artıran işgalci patojene karşı bağışıklık tepkisine yol açan ve yönlendiren proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler hücrel aktivasyona sebep olur. Mikrobiyal antijenler ve PRR'ın tetiklediği enflamatuvar moleküller, patojene spesifik T ve B hücrelerinin klonal genişlemesini yönlendirir. Patojenler, PRR'leri tetikleyerek,

doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından erken tepkileri uyararak ve APC'lerin işlevini artırarak, bağışıklık tepkisi için adjuvan görevi görürken, aynı zamanda T hücresi ve B hücresi aktivasyonunu ve efektör işlevini yürütmek için bir antijen kaynağı sağlar. Bu enflamatuar ortamda, otoreaktif hücreler var ise anormal yıkıcı bir bağışıklık tepkisinin tetiklenebilir (Munz et al., 2009).

Hayvan modellerindeki çoğu kanıt, viral ve kendi antijenleri arasındaki benzerlikler nedeniyle çapraz reaktif immün yanıtların otoimmüniteye neden olduğu fikrini desteklemeye çalışılmıştır (Munz et al., 2009). Dış kaynaklı yani eksojen antijenlerin üzerindeki belirleyiciler, vücuttaki bir bileşenle aynı veya benzer olabilir. Eksojen antijene karşı üretilmiş olan antikolar ise hastalık üretmek için benzer olan vücut antijeni ile çapraz reaksiyon verebilir. Örneğin kuduz aşısının ardından ensefalit, heterolog sinir dokusundan başlatılan bu mekanizmaya sahip bir reaksiyon başlatabilir ve hatta bazı ilaçlar çapraz reaksiyona karışabilir (Bennett, 1984). Monoklonal antikoların hem organizmaya yabancı mikrobiyal etkeni hemde kendi antijenlerini tanıdığı gözlemlenebilir. Fujinami and Oldstone (1989) tarafından ilk kez ortaya atılan moleküler taklit, bir T hücresinin farklı peptidlere yanıt verebileceği ve aynı TCR'nin, benzer yük dağılımına ve genel şekile sahip farklı peptid MHC kompleksleri ile çapraz reaksiyona girebileceği fikridir. Bir viral veya bakteriyel patojenin moleküler taklit yoluyla otoimmüniteye sebep olması söz konusudur (Steinman, 1995). TCR tanınmanın bu esnekliğinin, timik seçim ve TCR'lerin neredeyse tüm peptid türevli patojenleri tanıma yeteneği dahil olmak üzere birçok immünolojik süreçte merkezi olduğu düşünülmektedir. Bu sürecin yan etkisi, mikrobiyal antijenler tarafından otoimmünitenin potansiyel indüklenmesidir çünkü kendi peptitleriyle bir miktarda olsa homolojiye sahip olan viral peptitlerin, otoreaktif T hücrelerini uyarabildiğini göstermiştir. Bu tür çapraz reaktivitelerin tanımlanmasının, otoimmün hastalığın etiyolojik ajanlarının ortaya çıkarılmasında faydası bildirilmiştir (Munz et al., 2009).

Rastgele mutasyon yolu ile immünoisitlerin zararlı klonlarının gelişmesi veya lenfoid sistemdeki enfeksiyon yada neoplazi sebebiyle sağlıklı lenfoid sistemde değişiklik meydana gelir ve sistem kendi bileşenlerine reaksiyon vermeye başlar (Bennett, 1984).

Baskılayıcı T hücreleri, bağışıklık tepkilerini gerektiğinde durdurarak bağışıklık sistemini kontrol eder. Bu hücrelerde veya fonksiyonlarındaki eksiklik halinde sistem otoimmün tepki oluşturabilir. Mevcut teori zaten otoimmün tepkinin zaten var olduğu fakat özellikle baskılayıcı T hücreleri sayesinde kontrol edilen bir mekanizma olduğu yönünde varsayımdır (Bennett, 1984). Ayrıca çoğu otoimmün hastalığın gelişimi, tip 1 yardımcı T hücreleri (Th1) tarafından üretilen IL-2 ve INF- γ sitokinlerine bağlıdır (Bach, 2002). Bağışıklık sistemi hücrelerinin gelişiminde, farklılaşmasında, bağışıklığın düzenlenmesinde, görevleri önemli olan sitokinlerin üretiminin veya etkilerinin düzensizliğinin otoimmünite üzerine

etkisi olduğu düşünölmektedir. Sitokinlerin otoimmünite üzerinde etkileri farklı zamanlarda değışken etkiler göstermesi sebebiyle kompleksdir. Otoimmün hastalıkların patogeneğinde T lenfositlerin antijen tarafından aktive edilerek IL-2 üretmesiyle klonal genişlemeye sebep olup TNF gibi diğér proinflatuar sitokinlerin üretimini indüklemesi olarak bilinmektedir (O'Shea, Ma, & Lipsky, 2002).

Doku uyumluluğunu kontrol eden genlerle, bağışıklık sistemini yönetenlerin yakından ilişkili olması, hayvanlarda belirli otoimmün hastalıklarda insanlarda ise belirli doku tiplerinde özellikle bir yatkınlığın olduğunu göstermektedir (Bennett, 1984). Obez olmayan diyabetik farelerinde kendiliğinden insülin bağımlı diabetes mellitus (IDDM) oluştuğunda duyarlılık, MHC sınıf II' nin en güçlü bağlantıya sahip olmasına rağmen, birkaç gen ile ilişkilidir. IDDM'ye duyarlılık veren bcg geni; Leishmaniayoz, Salmonelloz ve tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıklara karşı dirençten ve duyarlılıktan sorumludur. Yani otoimmünite ve genetik arasındaki ilişki söz konusu olduğunda MHC lokusu üzerindeki genler söz konusu olmaktadır. Otoimmün hastalıkta hastalığa yatkınlık genleri ile çevresel faktörlerin etkileşimi oldukça önemlidir (Steinman, 1995).

İnsanlarda kadın ve erkeklerde otoimmün hastalıklar kıyaslandığında kesinlikle kadınlarda söz konusu hastalıkların görülme ihtimali daha fazladır (Bennett, 1984).

Otoimmün hastalıklar, immün yanıtta zarar gören organ ve dokulara göre sınıflandırılır. Vücuttaki hemen hemen her organa yönelik, genellikle o organda ifade edilen bir antijene karşı bağışıklık tepkisini içeren otoimmün hastalık vardır. Otoimmün hastalıklar Witebsky'nin varsayımları kullanılarak tanımlanabilir. Bu varsayımlar:

- 1) Otoantikor veya hücre aracılı immün reaksiyon şeklinde bir otoimmün reaksiyonun tanımlanmasını,
- 2) Karşılık gelen antijenin bilinmesini
- 3) Benzer bir tepkinin deney hayvanlarında benzer bir hastalığa neden olmasını gerektirir (van Gaalen, Ioan-Facsinay, Huizinga, & Toes, 2005).

2.ORGAN SPESİFİK OTOİMMUN HASTALIKLAR

2.1. Bullöz Otoimmün Deri Hastalıkları

Otoimmün deri hastalıkları öncelikle pemfigus ve pemfigoid grupları altında incelenen otoantikorların eşlik ettiğı kabarcıklı deri hastalıklarıdır. Pemfigusta epidermis ve mukoz membranlardaki keratinositler hücre-hücre adezyonunu kaybederken pemfigoidde bazal keratinositler bazal membran adezyonunu kaybetmektedir (Hammers & Stanley, 2016). Patofizyolojisine bakıldığında hücre hücre bağlantılarında bulunan desmozomların yapısal proteinlerine ve

epidermal dermal bağlantılardaki hemidesmozomların yapısal proteinlerine karşı IgG otoantikörlerinin varlığı söz konusudur. Bu reaksiyonlar sonrasında cilt ve/veya mukoza zarlarında kabarcıklar ve erozyonlar meydana gelmektedir (Egami, Yamagami, & Amagai, 2020). Hastalık esnasında dezmozomlar bozulur veya zayıflar, akantoliz adı verilen bir süreçte hücre-hücre yapışmasının kaybı meydana gelir (Tham, Linder, & Olivry, 2020). Pemfiguslar; pemfigus vulgaris (PV), pemfigus foliaceus (PF), pemfigus eritematozus (PE) ve pemfigus vegetans (Pveg) olmak üzere 4 tipe ayrılabilir (Gonsalves-Hubers, 2005).

2.1.1. Pemfigus vulgaris

Pemfigus vulgaris (PV), insan, köpek, kedi ve atlarda dahil olmak üzere hayvanlarda deri ve mukoza katmanının otoimmün kabarcıklı hastalıklarıdır (Yabuzoe et al., 2009). Pemfigus sözcüğü ilk olarak Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Uyumlu hastada ilk tanımını yapan MacBride iken Lever ise klinik ve histopatolojik olarak ayrıntılı olarak tanımlamıştır. Köpeklerde ise 1975'te Hurvitz, arkasından Stannard Pemfigus vulgaris (PV) vakası duyurmuştur. Kedilerde vakalar daha seyrek olmakla birlikte ilk vaka 1979'da Brown ve Hurvitz tarafından raporlanmıştır, atlarda ise 2000 yılında anekdot olarak raporlanmıştır (Tham et al., 2020).

2.1.1.1. Etiyoloji

Akantolizis gösteren bir histolojiye sahip PV, insanda en yaygın pemfigus çeşididir ayrıca köpek ve kedilerde bildirilmiştir (Ackerman, 1985). Spesifik epidermal ve mukozal dezmozomal yapışma proteinleri hedeflenen pemfigus hastalıklarında Desmoglein-1 (Dsg-1) epidermis boyunca ifade edilirken, Dsg-3 daha derin katmanlarda ifade edilir. Gelişen klinik hastalığın tipi ve şiddeti, antidesmozomal otoantikörlerin tipine (yani, anti-Dsg-3 $\pm$ anti-Dsg-1) ve ayrıca otoantikör tarafından hedeflenen dezmozomların yeri ve görelî miktarına bağlıdır (Nishifuji, Olivry, Ishii, Iwasaki, & Amagai, 2007; Tham et al., 2020). Otoantikörlerin gözleendiği PV'li hastalarda kabarcık oluşumunda mukozal dominant tipte anti-Dsg3 antikörleri, mukokutanöz tipte hem anti-Dsg-3 hemde anti-Dsg-1 antikörleri etkilidir (Egami et al., 2020; Nishifuji et al., 2007).

2.1.1.2. Semptom

Pemfigus vulgaris ağız, göz, burun delikleri, anüs, prepusyum, rektum veya meme uçlarının ve ağzın içindeki mukozanın mukokutanöz bağlantılarını tercih etmesi sebebiyle klinik lezyonlar bu bölgelerde gözlemlenir. Ayrıca ayak tabanlarına da yerleşim gözlenebilir. Lezyonlar sekonder olarak enfekte olduklarında ağrılı ve kaşıntılı bir forma dönüşürler. Diğer pemfigus türlerine kıyasla hastalanan hayvanlarda kilo kaybında görüldüğü sistemik hal alma söz konusudur (Ackerman, 1985; Bennett, 1984; Pedersen, 1999).

2.1.1.3. Teşhis

PV teşhisi için histolojik ve immüno histolojik metodlar kullanılabilir. Pemfigusun immünohistolojik özelliği, epidermiste hücre yüzeyine bağlı İmmünoglobulin G'nin (Ig G) saptanmasıdır (Hammers & Stanley, 2016). Nishifuji et al. (2007); PV ve PNP'li köpeklerin insan hastalarda daha önce gözlemlendiği gibi, köpek Dsg-3 ve Dsg-1'i tanıyan serum Ig G antikorlarına sahip olup olmadığını araştırmışlar ve ek olarak anti-Dsg-3 Ig G içeren PV ve PNP'li köpeklerin serum antikorlarının keratinositlerin hücre - hücre yapışmasını bozup bozmayacağını belirlemeye çalışmışlardır. Böylece keratinositleri ayırma 10 yeteneğine sahip dolaşımdaki anti-Dsg-3 Ig G antikorlarının PV ve PNP'li köpeklerde bulunduğunu ilk kez göstermişlerdir.

2.1.1.4. Tedavi ve korunma

Yüksek dozlarda uzun süreli kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır, prognoza göre azalan doz uygulanabilir (Ackerman, 1985; Bennett, 1984). Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar söz konusu olduğunda antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (Pedersen, 1999). Tham et al. (2020), glukokortikoid tedavisine immünosupresanların eklenmesinin daha iyi bir sonuç ortaya çıkaracağını gözlemlemişlerdir. Yaptıkları çalışmada bu tedavi protokolleri ile köpeklerde %65, kedilerde %75 tam iyileşme sonucu almışlardır.

2.1.2. Pemfigus foliaceus

Pemfigus foliaceus (PF); köpek, kedi, at ve keçi de bildirilen en yaygın pemfigus formlarından biridir (Ackerman, 1985). Köpeklerde PF, ilk Halliwell ve Goldschmidt tarafından bildirilirken, kedilerde ilk 1982, atlarda ilk 1981'de bildirilmiştir (Olivry, 2006).

2.1.2.1. Etiyoloji

Humoral immün yanıtın neden olduğu PF, PV'den farklı olarak PF mukokutanöz bağlantıları koruma eğilimindedir. Bu durum immünolojik açıdan epitelde hücreler arası boşluklarında, seçici olarak yüzeysel katmanlarda immünoglobülin birikmesi ile karakterizedir (Ackerman, 1985; Egami et al., 2020; Pedersen, 1999). İnsanda, PF'den gelen otoantikorlar için hedef antijenin, desmoglein-1 (Dsg-1) olduğu gösterilmiştir (Bizikova, Dean, Hashimoto, & Olivry, 2012; Yabuzoe et al., 2009). Iwasaki et al. (1997) indirekt immünofloresans (IIF) pozitif olan PF'li köpeklerde P dezmozomal plak proteini anti desmoglein-1'e karşı otoantikora sahip olabileceğini ve immünolojik olarak köpek PF'sinin insan PF'sine benzer olmasının muhtemel olduğunu yaptıkları çalışma ile göstermişlerdir.

2.1.2.2. Semptom

Pemfigus foliaceus, yüz ve kulakta cildi etkilese de sistemik hale gelebilir. Mukoza zarlarının tutulumu görülmez ve mukokutanöz bileşke lezyonları çok

nadirdir (Bennett, 1984). Başlangıçta baş ve kulaklarda lokalize olan bu hastalık, 11 ilerleyen süreçte vücut yüzeylerini kaplayacak şekilde yayılan genel bir ekzfoliyatif dermatite dönüşmektedir (Ackerman, 1985). Dsg-1'in sadece deride eksprese edilmesi sebebiyle PF, PV'den farklı olarak sadece cildi etkiler. Mevcut deri lezyonları tipik olarak seboreik alanlarda pullu ve kabuklu erozyonların görüldüğü alanlardır (Egami et al., 2020). Ayrıca hayvanlarda PF'nin; hipotiroidizm, timoma, leishmaniasis ve sistemik lupus eritematozus gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Olivry, 2006).

2.1.2.3. Teşhis

Pemfigus türlerinin tanısında klinik tablo, histopatoloji, direkt immünofloresan ve serolojik testlerin bütünsel yaklaşımı oldukça önemlidir. Teşhiste lezyonlardan alınan biyopsilerde, keratinositlerin hücre-hücre yapışmasının kaybı gözlenmektedir. Deride Ig G otoantikorlarının in vivo birikimini gösteren doğrudan immünofloresan mikroskopi, pemfigus için en güvenilir tanı testidir. ELISA ve rekombinant Dsg kullanan kemilüminesan enzim immün testi, pemfigusta dolaşan otoantikorların saptanmasını sağlar. ELISA veya kemilüminesan enzim immünoassay skorları sadece tanı için değil, aynı zamanda hastalık aktivitesinin izlenmesi için de faydalıdır ve ELISA indeks değerindeki azalma, lezyonsuz fazda steroidin azaltılması için faydalı bir rehber olabilir (Egami et al., 2020; Fujio et al., 2017; Mutasim & Adams, 2001).

2.1.2.4. Tedavi ve korunma

PF tedavisinde başlangıç aşamasında prednizolon gibi kortikosteroidler kullanılabilir. Tedavide hastalık kontrol altına alındığında kortikosteroid dozu azaltılır fakat bu süreçteki hastaların %50'sinde nüks bildirilmiştir (Caplan, Fett, Rosenbach, Werth, & Micheletti, 2017; Egami et al., 2020). Yüksek doz intravenöz immünglobulin, inatçı hastalar için de yararlıdır ve immünosupresif bir etki göstermez (Egami et al., 2020; Lüftl et al., 2003).

2.1.3. Pemfigus Vejetans

Pemfigus vejetanları ilk olarak 1886'da Avusturyalı dermatolog Isidor Neumann tarafından serpigin bir şekilde yayılan "yoğun siğil granülasyonuna" dönüşen büller olarak tanımlanmıştır (Lever & Talbott, 1942). İlk köpek PVeg'i 1977'de Scott tarafından rapor edilmiştir (Tham et al., 2020). PVeg, tüm insan pemfigus 12 vakalarının %1 ila %2'sini kapsaması sebebiyle nadir görülen bir hastalıktır (Tham et al., 2020). Scott and Lewis (1981) yılındaki yayınında PVeg'i, verrüköz vejetasyonlara ve papillomatöz proliferasyonlara dönüşen, sızan ve püstüllerle dolu vezikopüstüler dermatit olarak tanımlamıştır.

2.1.3.1. Etiyoloji

Heimann et al. (2007) doğrudan ve dolaylı immünofloresan, antikeratinosit Ig G otoantikorlarını ortaya çıkararak rekombinant köpek desmogleinleri ile

immünopresipitasyon immünoablottlama ve immünabsorbsiyon deneyleri aracılığıyla otoantikorların desmoglein-1'i tanıdığını doğrulamış ve yeni vaka bildirmiştir. Bu araştırma sonucunda da PVeg'in etiopatogenezinin PV'ninkine benzer olduğu söylenebilir (Tham et al., 2020). Köpeklerde PVeg, oral lezyonlarda siğil benzeri kabuk oluşumu, kutanöz püstüller, akantolizli intraepidermal nötrofilik ve eozinofilik püstüller, dolaşımdaki Ig G otoantikorları varlığı ile insan PVeg ile benzerlik göstermektedir (Heimann et al., 2007; Tham et al., 2020). Fakat insan PVeg'de otoantikorlar Dsg-3 antijenini tanıırken, köpekte PF antijeni olan Dsg-1'i tanımladı (Heimann et al., 2007; Olivry & Linder, 2009).

2.1.3.2. Semptom

Pemfigus vejetansları mukoza membranında görülmezken, vücut ve ekstremitelerin derisindeki püstüllerle karakterizedir. Püstüller açılıp birleşerek verrüköz vejetasyonlar oluşturur bu sebeple alopesi ve kaşıntı normaldir (Bennett, 1984). Püstüler cilt lezyonları esas olarak intertriginöz alanlarda görülür (Egami et al., 2020). Pemfigus vulgaris sistemik eğilimde ve nadirken Pemfigus vejetanları, pemfigus vulgaristen daha iyi huyludur (Gonsalves-Hubers, 2005). PVeg erozyon veya ülser yerine papillomatöz vejetasyonlar göstermesiyle PV'den ayrılır (Tham et al., 2020).

2.1.3.3. Teşhis

Pemfigus türlerinin hepsinin tanısında klinik tablo, histopatoloji, direkt immünofloresan ve serolojik testler kullanılmaktadır. Büllöz otoimmün deri hastalıklarının ayırıcı tanısı özellikle mukokutanöz bileşkeler ve oral mukoza zarlarının daha karakteristik tutulumunu göstermeyen bir tip ise zor olabilir (Bennett, 1984).

2.1.3.4. Tedavi ve korunma

Pemfiguslarda tedavi prensibi aynı olmakla birlikte, PV prognozu daha agresifken PF daha iyi bir prognoza sahiptir. PVeg'e bakıldığında ise PF gibi tedaviye iyi yanıt veren daha az sistemik bulguları olan iyi huylu pemfigus varyasyonudur (Rosenkrantz, 2004).

2.1.4. Pemfigus eritamatozus

Hayvanlarda PE varlığından ilk kez Scott (1978) tarafından immünolojik deri hastalıklarına değindiği makalesinde bahsedilmiştir. Pemfigus foliaceus köpeklerde daha sık görülürken, pemfigus eritematozus nadir formdur (Gonsalves-Hubers, 2005).

2.1.4.1. Etiyoloji

Histolojik olarak PF ile aynı olmasına rağmen, bu varyant immünolojik olarak hem hücreler arası boşluklarda hem de dermal-epidermal bileşkede immünglobulin birikimi ile ortaya çıkabilir (Ackerman, 1985).

2.1.4.2. Semptom

Yüzde kabuklanma ve eksudatif lezyonların görüldüğü PE’de lezyonlar göz çevresine ve kulaklara yayılmasına rağmen en sık burunda görülmektedir (Bennett, 1984; Gonsalves-Hubers, 2005). Köpek PE’sinin lokalize köpek PF’sinden klinik, histolojik, immünolojik veya prognostik açıdan farklılığını destekleyecek yeterli kanıtın olmadığını bildirmiştir. PE, histolojik olarak PF’ye benzeyebilir, ancak aynı zamanda bir arayüz dermatiti de gösterebilir. Bu iki hastalık arasında kesim bir ayırım yapılamasa da teşhis ve tedavi bakımından benzerlikler oldukça fazladır (Olivry, 2006; Rosenkrantz, 2004).

2.1.4.3. Teşhis

Teşhiste klinik bilgi ve anamnezin toplanması, cilt biyopsisinin alınması ve histopatolojik incelemesinin yapılması, rutin immünolojik yöntemler, ileri immünolojik yöntemler kullanılabilir. Diğer pemfiguslarda olduğu gibi rutin immünolojik yöntemlerde doğrudan immünfloresan (IF) ve immünoperoksidaz (IP) yöntemleri cilde sabitlenmiş otoantikorları göstermek için kullanılmaktadır. İleri immünolojik yöntemlerde ise immünblotlama, immünopresipitasyon ve/veya enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA), dolaşımdaki otoantikorlar tarafından hedeflenen antijenleri karakterize etmek için kullanılır (Olivry & Jackson, 2001). Bu karakterizasyon işlemi sayesinde pemfigus türleri arasında da ayırım sağlanabilmektedir.

2.1.4.4. Tedavi ve korunma

Gonsalves-Hubers (2005) yaptığı vaka paylaşımında immünosupresif tedavinin başarılı fakat tehlikeli olduğunu bildirmiştir. İmmunosupresif bir ilaç olan azatioprin, kemik iliği baskılanması, özellikle anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi yan etkiler gösterebilmektedir. Topikal steroidlerin yanı sıra topikal takrolimus merhem kullanımı daha hafif PE vakalarında veya daha ciddi vakalarda sistemik tedaviye ek olarak kullanılabilir (Gonsalves-Hubers, 2005). Köpek ve kedilerde de PE tedavisi için PF’li hastalardaki gibi immünosupresif tedavi ve tetrasiklin ile niasinamid kısmen çözüm sağlamaktadır. Güneş kremlerinin kullanılması ve %0,1 takrolimus pomad ile topikal tedavinin faydalı olduğu rapor edilmiştir (Olivry, 2006).

2.1.5. Büllöz pemfigoid

Pemfigoid hastalıklarda hemidesmozomların yapısal proteinlerine karşı otoantikorların reaksiyon vermesiyle deri ve mukoza zarlarında gergin kabarcıklarla erozyonlar görülmektedir. Büllöz pemfigoid (BP), müköz membran

pemfigoid (MMP) ve epidermolizis bülloza akquisita pemfigoid hastalıkların alt tipleridir (Egami et al., 2020).

2.1.5.1. Etiyoloji

Köpek ve atta bildirilen BP, PV' ye benzer bir dağılım göstermektedir. Büller subepidermaldir ve Ig'ler dermal-epidermal birleşimde birikir (Ackerman, 1985). Köpek ve kedilerde her yaşta BP gözlemlenebilir Deri lezyonları, daha az sıklıkla mukoza-mukokutanöz bileşkelerde meydana gelen gergin veziküller, erozyonlar ve kabuklardan oluşur (Olivry & Jackson, 2001).

2.1.5.2. Semptom

Büllöz pemfigoid akut formda, pemfigus vulgarise çok benzese de ağız mukozasında, mukokutanöz bileşkelerde ve ciltte özellikle yüz, boyun, kulak ve kuyrukta ülserasyon, kabuklanma ve yara izi vardır. Ülserleşmenin sadece küçük alanlarla sınırlı olduğu kronik formlarla karşılaşılr (Bennett, 1984). BP'de lezyonlar ağız boşluğu, anüs, vulva veya prepusyumun mukokutanöz bağlantılarında, aksilla ve kasık bölgesindeki deride yoğunlaşır. Dikkatli muayene ile bül görülebilir. Bül, tüm epidermisin bazal lamina boyunca dermisten ayrılmasını içerir (Pedersen, 1999).

2.1.5.3. Teşhis

Teşhis yöntemleri yine diğer pemfigus türlerinin başlıklarında açıklandığı şekildedir.

2.1.5.4. Tedavi ve korunma

PV ve PF'ye kıyasla sekonder enfeksiyon pemfigoid hastalıklar için daha tipiktir bu sebeple tedavi prosedürü buna yönelik olmalıdır. Sistemik kortikosteroidler tipik olarak, alternatif olarak topikal kortikosteroidlerle birlikte uygulanır. Bazı durumlarda tetrasiklin ve nikotinamid veya diaminodifenil sülfon kullanımı etkili olmuştur. Sistemik kortikosteroidlerin başlangıç dozu ve azaltma programı pemfigustakine benzer; ancak hafif vakalar için düşük bir doz önerilmiştir (Egami et al., 2020).

2.2. Otoimmün Hemolitik Anemi ve Trompositopeni

İmmün aracılı hemolitik anemi (IMHA) kendi başına veya Evans sendromu olarak bilinen bir durum olan immün aracılı trombositopeni (IMTP) olarak ortaya çıkabilir ve bu söz konusu otoimmün hastalık Evans ve ark tarafından 1951'de tanımlanmıştır (Gershwin, 2010; Goggs, Boag, & Chan, 2008). Esas olarak IgG sınıfına ait söz konusu antikorlar bu hastalarda trombosit glikoproteinine karşı oluşan otoantikorlardır (Dircks, Schuberth, & Mischke, 2009). Kırmızı kan hücrelerine karşı antikor üretimi ile karakterize olan immün aracılı hemolitik anemi kedilerde köpeklere nazaran daha seyrek görülmektedir (Kohn, Weingart, Eckmann, Ottenjann, & Leibold, 2006).

- Sınıf I AIHA, vücut sıcaklığında kırmızı hücreleri aglutine eden otoantikorlar neden olur.
- Sınıf II AIHA, vücut sıcaklığında etki eden IgM antikorları aracılık eder. IgM komplemanı aktive ettiğinden, etkilenen kırmızı hücreler intravasküler hemoliz tarafından yok edilir. Bu hemoglobinem, hemoglobinüri ve sarılık ile sonuçlanır.
- Sınıf III AIHA, dalak büyümesi tutarlı bir özelliktir.
- Sınıf IV AIHA, bazı hemolize neden olan IgM antikorları, alyuvarları vücut sıcaklığında aglutine edemez, ancak kan soğuduğunda onları aglutine eder. Bu antikorlara soğuk aglutinanlar denir. Bunlar alyuvarlarla birleşebilir ancak onları aglutine etmez (Sharma, 2020).

2.2.1. Etiyoloji

İmmün aracılı hemolitik anemi (IMHA), köpeklerde immünoglobülinler veyaavkomplement kaynaklı intravasküler hücre lizisi veya mononükleer fagosit sistemivtarafından çıkarılması sebebiyle meydana gelen hemolizin yaygın sebeplerinden birvtanesidir. Agresif immünosupresif tedaviye bile yanıt vermeyerek hızla ölümle sonuçlanabilir (Sharma, 2020). Koplement sistemin aktive olması ile komplement proteinleri kırmızı kan hücrelerine bağlanırlar. İntravasküler veya ekstravasküler lizise neden olarak, sferosit üretebilmeleri sebebiyle IMHA ‘da kilit role sahiptir (Horgan, Roberts, & Schermerhorn, 2009; McCullough, 2003). Karaciğerden bir serin proteaz olan C1’in alyuvara bağlanarak ‘membran saldırı kompleksi’ oluşturur. Bu oluşum alyuvarda delik açarak su ve elektrolit akışına, hücrenin şişmesine ve parçalanmasına neden olur (McCullough, 2003).

Kedilerde antikor üretiminin sebebi bilinmiyorsa birincil-idiopatik anemi; Kedi Lösemi Virus, Kedi Enfeksiyöz Peritonit, Mycoplasma hemofelis gibi enfeksiyöz etkenlerin sebep olduğu anemi ikincil aracılı hemolitik anemi olarak tanımlanır. Bunların yanı sıra bazı ilaçlar ve tümörlerde immün aracılı hemolitik anemiye neden olabildiği gibi Sistemik Lupus Eritematozis ve uyumsuz donörlerden kan tranfüzyonu sonrasında da bildirilmiştir (Kohn et al., 2006).

İmmün aracılı hemolitik anemi (IMHA), köpeklerin en yaygın otoimmün hastalıklarından biridir. Eritrosit yıkımından veya eritrosit bağlı antikor/komplement varlığından kaynaklanan bu hastalık birincil ve ikincil olarak sınıflandırılır. Eritrositlerin antijen olarak görüldüğü durumda birincil; enfeksiyon (*Babesia spp.*, *Leishmania major* veya *Ehrlichia canis*), ilaç tedavisi sonucu, neoplastik hastalık, aşılama sonucu olarak görülene ise ikincil hastalık olarak değerlendirilir (Balch & Mackin, 2007; Kennedy, Barnes, Ollier, & Day, 2006; Warman et al., 2008).

Venöz tromboz, özellikle pulmoner tromboembolizm, IMHA'da önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle tromboprofilaksi, köpek IMHA'sının yönetimi için çok önemlidir (Goggs, 2020).

Köpeklerde immün aracılı trombositopeni (IMT), trombosit bağli antikorların mononükleer fagositik sistem hücrelerince yıkımlanmasıyla meydana gelen ciddi bir sağık problemidir. Antikor üretiminin öncelikle sebebi bilinmemekle birlikte neoplaziler, bulaşıcı hastalıklar ve bazı ilaçlar ikincil etken olarak belirtilebilir (Bianco, Armstrong, & Washabau, 2007). İdiyopatik IMTP en yaygın olanıdır; bununla birlikte, IMTP ilaç tedavisine veya enfeksiyona ikincil olarak ortaya çıkabilir. Bildirilen birkaç IMTP vakası, ilaç tüketimiyle (antikonvülzanlar veya antibiyotikler) bağılantılıydı ki bu vakalar ikincil ITP'dir (Gershwin, 2010).

2.2.2. Semptom

IMHA'da Ig M antikorı baskın olursa hemoglobinüri ve hemaglobinemi, Ig G baskın ise hematokritli ve hemolizisiz anemi meydana gelir. Bu olgularda splenomegali veya bazen hepatomegali gözlemlenebilir. Eritrositlerin soğık aglutininler tarafından soğık sıcaklıklarda aglutine olduğı immün aracılı anemi de karakterize edilmiştir (Gershwin, 2010).

2.2.3. Teşhis

Coombs' (direkt antiglobulin) testi, anemik köpeklerde yüksek oranda immün aracılı kırmızı hücre yıkımını düşündüren eritrosit bağı antikor ve/veya kompleman varlığını belirlemek için kullanılır (Balch & Mackin, 2007; Kennedy et al., 2006; Warman et al., 2008). İmmün aracılı hemolitik anemi kalıcı eritrosit aglutinasyonuna ve eritrosit bağı Ig G, Ig M, C3b (Coombs testi) ile teşhis edilebilir (Kohn et al., 2006).

Doğrudan Coombs testi köpeklerde oldukça yararlı iken kedilerde alyuvar yapısı sebebiyle aynı fayda söz konusu değildir (Gershwin, 2010; Kohn et al., 2006).

2.2.4. Tedavi ve korunma

Primer veya nonassosiyatif IMHA, self tolerans kaybı, immün düzensizlik ve otoantikor üretimi ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Bu nedenle, glukokortikoidler ve mikofenolat mofetil dahil olmak üzere spesifik olmayan immünosupresif ilaçların kullanımına hastalığın seyri oldukça bağılıdır (Goggs, 2020). Alyuvarların immünoglobülin veya kompleman kaplanması lizise veya fagositoza sebep olduğundan IMHA terapötik bir zorluk oluşturur. Ölüm oranı %70'e varan değerlerde bildirilmiştir. Yapılan birçok çalışma tromboembolizm ile ilişkili olduğunu gösterirken ikterusun ölüm oranı üzerine büyük etkisi olduğu gözlemlenmiştir (Carr, Panciera, & Kidd, 2002). IMT'de trombosit sayısını geçici de olsa hızlı ve güvenilir bir şekilde arttırabilecek bir ürünle erken yardımcı

tedavi mümkün olsaydı, hasta sonuçları iyileştirilebilir ve bakım maliyeti azaltılabilirdi. İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP) olan insan hastalarda bu amaçla insan IV immünoglobulini kullanılır (Bianco et al., 2007).

2.3. Lenfositik Tiroidit

Lenfositik tiroidit ilk olarak insanlarda 1912’de tanımlanmış ve sonra tavşanlarda deneysel bir otoimmün tiroidit oluşturulmuştur. Kısa bir süre sonra 1962 yılında Tucker Beagle köpeklerinde doğal olarak oluşan tiroiditi tanımlamıştır (Graham, Nachreiner, Refsal, & Provencher-Bolliger, 2001). Köpeklerde en sık görülen endokrinopatilerden biri olan köpek lenfositik tiroiditi, tiroid bezinin otoimmün yıkımı sonucu tiroid fonksiyon bozukluğu ve ciddi bir hipotiroidizm görülmesi ile karakterizedir (Ferm et al., 2009). Lenfositik tiroidit veya idiyopatik foliküler atrofi tiroid bezinin harabiyeti ile çıkan hipotiroid, evcil hayvanların önemli metabolik hastalıkları arasında yer almaktadır (Gosselin, Capen, Martin, & Krakowka, 1982).

Obez ırk (OS) tavukları kuluçkadan sonraki 2-3 hafta içinde klinik, serolojik, endokrinolojik ve histopatolojik açılardan insan Hashimoto tiroiditine çok benzeyen spontan otoimmün tiroidit geliştirmektedir (Dietrich, OliveiradosSantos, & Wick, 1997). Otoimmün tiroidit gelişen Obez Soy tavuklarda, yumurtadan çıkmadan itibaren bir hafta sonra tiroid bezine sızmalar başlar ve 2 haftalıkken otoimmün tiroidit şekillenir. Bu süreçte lenfositlerin ve mononükleer hücreler tarafından yoğun infiltrasyonun, triglobuline karşı antikor üretimi ile karakterizedir (Sundick, Bagchi, Livezey, Brown, & Mack, 1979).

2.3.1. Etiyoloji

Köpeklerde ve insanlarda en sık görülen otoimmün hastalıklardan olan tiroidit, tiroid proteinlerine tolerans kaybı ve tiroglobuline (T3 ve T4 üretimi için prohormon) spesifik antikor tepkileri ile tiroid foliküler hücrelerinin tahrip olmasıyla gelişir. Bir diğer hedef protein ise tiroid hormon sentezi için gerekli olan tiroid peroksidazdır. Tiroid uyarıcı hormon reseptörü (TSHR) insan tiroidinde üçüncü ana antijenik sırada kalmaktadır (Gershwin, 2018). İnsanlarda Graves hastalığı (GD) ve Hashimoto tiroidi (HT) tiroid bezine karşı bağışıklık yanıtının oluşmasıyla, bağışıklık sisteminin kendi antijenlerine tolerans tanımadığında meydana gelen otoimmün tiroid hastalıklarıdır (AITD). İnsanlarda iki tür kronik otoimmün tiroidit tanınır: köpeklerde görülmeyen guatr otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı) ve köpeklerin kronik otoimmün tiroiditine benzeyen atrofik otoimmün tiroidit (Graham et al., 2001). GD hipertiroidizm ve guatr ile karakterize iken, HT hipotiroidizm ve guatr ile karakterizedir (Ai, Leonhardt, & Heymann, 2003). Köpek lenfositik tiroiditinin insanlarda Hashimoto tiroiditine çok benzediğine inanılmaktadır. İki durumdaki histolojik bulgular benzerdir ve her iki türden etkilenen bireylerin dolaşımında tiroid antijenlerine karşı otoantikorlar mevcuttur yani lenfositik tiroiditten kaynaklanmaktadır (Kemppainen & Clark, 1994; Lee et al., 2004).

Spontan kalıtsal tiroide sahip olan Obez ırk tavukları, Beyaz Leghorn soyundan gelmektedir ve genel olarak otoimmünitenin mekanizmalarını ve veya organa özgü otoimmün hastalıkları incelemek amacıyla insandaki Hashimoto tiroiditi için bir hayvan modeli olarak kullanılmaktadır. Kalıtsal kendiliğinden oluşan bir otoimmün tiroidit geliştirmesi sebebiyle insan otoimmün hastalığı olan Hashimoto tiroiditi için iyi kurulmuş bir hayvan modelidir. Fakat bu tavukların yetiştirilmesi için damızlık hayvan seçiminden hayvan bakımı koşullarının ciddiyetle takibine kadar zorlu bir süreç vardır (Dietrich, 1989).

Sistemin geliştirmesi gereken tolerans merkezi olarak timusta otoreaktif T hücrelerinin çoğunun ortadan kaldırılmasıyla ve hatta kaçan birkaç otoreaktif T hücresi de çevresel tolerans mekanizmalarınca elimine edilmesiyle meydana gelmektedir. Fakat bu mekanizmanın başarısız olmasıyla otoimmün hastalıklar burada da söz konusu AITD meydana gelmektedir (Ai et al., 2003). ABD'de dobermannlar, danimarkalılar, kanişler, irlandalı setterler, minyatür schnauzerler, boksörler, golden retrieverler, dachshundlar, shetland çoban köpekleri, pomeranyalılar, cocker spanieller ve airedale teriyerlerinde yüksek hipotiroidizm insidansı bildirmektedir (Ferm et al., 2009). Patogeneze bakıldığında T hücreleri aracılığı ile bir saldırı düşünüldüğünden nekropside alınan örneklerden yapılan histopatolojik incelemede bezde lenfosit infiltrasyonu görülmektedir (Gershwin, 2018). Yetişkin köpeklerde hipotiroidizmin neredeyse tamamı geri dönüşümsüz tiroid bezlerinin yıkımına bağlıdır. Bu durumda lenfositik tiroidit ve idiyopatik tiroid dejenerasyonu (idiyopatik foliküler atrofi) olmak üzere ikiye ayrılır. Lenfositik tiroidit yani otoimmün tiroidit, tiroid foliküllerinin ileri derece yıkımı ve lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. İdiyopatik tiroid dejenerasyonu ise, adipöz veya fibröz doku ile yer değiştiren tiroid parankimi kaybı ile karakterizedir (Graham, Refsal, & Nachreiner, 2007; Kemppainen & Clark, 1994).

2.3.2. Semptom

Mansfield and Mooney (2006) köpeklerde protein kaybettiren glomerulonefropatiler amiloidoz ve glomerulonefritten kaynaklanarak dolaşımdaki antikor antijen komplekslerinin glomerüllerde birikmesiyle oluştuğunu bu sebeple köpeklerdeki söz konusu tiroidit ile ilişkili olabildiği düşünülmüş fakat kesin bağlantı kurulamadığını bildirmiştir.

2.3.3. Teşhis

Bir köpekte uyuşukluk, donukluk, kilo alma ve bazen tüyde dökülme akla hipotiroiditi getirmektedir. T4 ve TSH'ın laboratuvar testlerinde yüksek olması ve tiroglobülüne karşı antikorların varlığını gösteren laboratuvar tanı testleri teşhise götürmektedir. Sonuç olarak, yüksek TSH seviyesi ve düşük T4 seviyesi, immün aracılı tiroidit ile tutarlıdır (Gershwin, 2018).

Graham et al. (2001) köpeklerde TSH reseptör antikorlarının nadir olduğunu buna kıyasla antitiroglobulin baskın antikor olduğunu bildirmiştir. Haines and Penhale (1985) yüksek tiroid otoantikor seviyeleri köpeklerde histopatolojik tiroid hasarını gösterebileceğini fakat daha düşük tiroid antikor seviyelerinin histolojik hasar veya tiroid fonksiyonunda değişiklik kanıtı olmaksızın bulunabileceğini belirtmişlerdir. Söz konusu bu tiroid iltihabının varlığı, tiroid bileşenlerine karşı antikorların (genellikle antitiroglobulin antikorları [TgAA'lar]) ölçülmesiyle serumda tespit edilebilir (Graham et al., 2007). Köpeklerde TgAA'lar otoantikorlar baskın iken, insanlarda en yaygın olanı tiroperoksidaza karşı antikorlardır. Klinik teşhiste subklinik köpek lenfositik tiroidi serumda TgAA'nın bulunmasıdır. Fakat ilerleyen ağlantı kurulamadığını bildirmiştir. durumda tiroid bezinde yaygın patolojik değişiklikler gösterdiğinde antikor pozitif durumdadır fakat subklinik hipotiroidizme evrilmiştir. Bu durumda kalan fonksiyonel doku tiroid hormonu ütetiminin normal konsantrasyona ulaşmasını uyarmak için tiroid uyarıcı hormon (TSH)'ın yükselmesine tabi tutulur. Yani tahlillerde TgAA ile birlikte yükselmiş bir TSH gözlemlenir. Fakat bu durumlara rağmen tiroid hormonu düşüklüğünün yani T3 ve T4 seviyelerinin düşüklüğünün devam etmesi ile antikor pozitif hipotiroidizm teşhis edilir. Hastalığın prognozunda tiroid dokusunun tamamen tahrip edilmesiyle TgAA seviyesi azalır ve tedavi olmadığı durumda TSH, T3 VE T4 anormal durumda kalmaktadır. Bu süreç TgAA'nın yüksek olması durumunda hastalık erken evresinde; hem TgAA hemde TSH yüksekliği veya TSH'ın tek başına yüksekliği durumunda hastalık geç evresinde denilebilmektedir (Ferm et al., 2009). Bu değerlendirmelerde önemli nokta T4 ve TSH hormonlarının yanında TgAA'nın varlığı kilit noktadır (Ferm et al., 2009; Kemppainen & Clark, 1994; Lee et al., 2004).

2.3.4. Tedavi ve korunma

Hayatı tehdit edici sonuçlara yol açabilen birçok otoimmün hastalığın aksine, bu bozukluğu olan hastalar günlük tiroksin takviyesi ile normal bir yaşam sürdürebilirler (Gershwin, 2018). Hipotiroidili köpeklerin tiroid hormonu günlük takviye gerektirir. Aşırı tiroid hormonu tirotoksikozaya yol açabileceğinden, hasta birkaç hafta tedavi gördükten sonra T4 seviyelerini kontrol etmek önemlidir (Gershwin, 2018).

2.4. Otoimmün Adrenalit

İnsanlarda otoimmün adrenalit Addison hastalığı olarak adlandırılır ve ek olarak otoimmün tiroid hastalığı, tip 1 diabetes mellitus ile birlikte bulunarak poliglandüler otoimmün sendromu (PAS) tip II olarak isimlendirilir (Amr & Mamillapalli, 2015). Hipoadrenokortisizm (Addison hastalığı), köpektaki diğer yaygın hastalıkları taklit etme yeteneğinden dolayı “büyük taklitçi” olarak anılır ve bu nedenle tanısız bir zorluk teşkil eder. Genç, dişi köpeklerde diğerlerine nazaran görülme olasılığı fazladır (Klein & Peterson, 2010).

2.4.1. Etiyoloji

Köpeklerde bu hastalık durumunda adrenal bez tarafından kortikosteroid hormonlarının (genellikle kortizol ve aldosteron) üretimindeki eksiklikler görülmektedir. Bazı köpek ırkları (örneğin, portekiz köpekleri, kanişler ve west highland beyaz teriyerleri) hastalığa karşı artan duyarlılık gösterir, bu da genetik faktörlerin bir rol oynadığını düşündürür (Boag et al., 2015; Hughes, Nelson, Famula, & Bannasch, 2007).

2.4.2. Semptom

Köpek hipoadrenokortizmi adrenokortikal dokunun immün aracılı tahribatından kaynaklanır ve glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliğine yol açar (Boag et al., 2015, 2018; Hughes et al., 2007). Adissu, Hamel-Jolette, and Foster (2010) 4,5 yaşında bir köpekte hipotiroidizm ve tiroid atrofisi mevcut olan köpekte lenfositik adenohipofizit ve adrenalit vakası bildirmişlerdir. Bu çalışmalarında B lenfositlerinin ve plazma hücrelerinin adenohipofizite hakim olduğu, ancak T hücrelerinin adrenalite hakim olduğu göstermişlerdir. Hipoadrenokortisizm için patognomonik klinik belirtiler yoktur. Aksine Addison hastalığı, mide-bağırsak hastalığı, böbrek yetmezliği veya nörolojik hastalık dahil olmak üzere birden fazla vücut sistemine ve hastalığına atfedilebilecek belirsiz ve spesifik olmayan klinik belirtilere neden olur. Letarji, anoreksi, poliüri-polidipsi, kusma ve diyare gibi patognomonik olmayan artan ve azalan klinik belirtiler nedeniyle bu durumun teşhis edilmesi zor olabilir (Boag et al., 2018; Klein & Peterson, 2010). 4.4.3. Teşhis Letarji, anoreksi, poliüri/polidipsi, kusma ve diyare gibi patognomonik olmayan artan ve azalan klinik belirtiler nedeniyle bu durumun teşhis edilmesi zor olabilir. Bu göz önüne alındığında, kesin tanı ve hızlı tedavi, klinisyenin ACTH stimülasyon testini harekete geçiren şüphe indeksine büyük ölçüde bağlıdır. Etkilenen köpeklerden alınan adrenal bezlerin histopatolojisi, bir lenfositik adrenalitin mevcut olduğunu ve bunu son dönem hastalıkta atrofinin izlediğini gösterir. Bu değişiklikler, insan otoimmün Addison hastalığına benzer bir otoimmün bozukluğu düşündürür. Ayrıca dolaşımdaki antikorların varlığı önemli bir göstergedir (Boag et al., 2018; Klein & Peterson, 2010).

2.4.4. Tedavi ve korunma

Lenfositik adrenalit aldosteron eksikliği, hiperkalemi, hiponatremi ve metabolik asidoz gibi HA ile ilişkili klasik ve ciddi biyokimyasal anormalliklerin çoğundan sorumludur. Akut bir atakta elektrolit dengesizlikleri için yoğun sıvı tedavisi ve intravenöz deksametazon tedavisi gereklidir, ancak çoğu köpek için yaşam boyu idame prednizolon gibi mineralokortikoid tedavisi gereklidir (Gershwin, 2018; Vincent et al., 2021).

2.5. İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus (IDDM)

Vücudun birincil enerji kaynağı olan glikozdur ve kan şekeri konsantrasyonu endokrin hormonlarca kontrol edilmektedir. İnsülin ise burada pankreas beta hücreleri tarafından artan kan şekere yanıt olarak üretilmektedir. Glukoneogenezi inhibe ederek vücut hücrelerini glikoz alımına teşvik etmektedir (Rand, 2020).

2.5.1. Etiyoloji

Diabetes mellitus (DM) veya diyabet, insülin sekresyonunun eksikliği veya mutlak eksikliği olduğunda ortaya çıkan bir durumdur (Kour & Chhabra, 2021). Diabetes mellitus insan, köpek ve kedilerin yanı sıra obez olmayan diyabetik fare gibi deney hayvanları da dahil olmak üzere birçok türde kendiliğinden oluşur (Davison, Weenink, Christie, Herrtage, & Catchpole, 2008). Köpeklerde gözlemlenen diabetes mellitus, insan tip 1 hastalığı ile benzerdir ve insülin eksikliğinin bazı durumlarda pankreas beta hücrelerinin immün yıkıma uğraması sebebiyle olduğu düşünülmektedir (Davison et al., 2008). Ayrıca evrensel olarak yetişkindeki latent otoimmün diyabete benzediği iddia edilen köpek insülin eksikliği diyabetinin, otoimmünitenin bir sonucu olduğu veya bazı durumlarda ekzokrin pankreas hastalığına sekonder olduğu öne sürülmüştür (Ahlgren et al., 2014). Köpek diyabeti için kabul görmüş uluslararası bir sınıflandırma yoktur. Etiyoloji hücresel periferik direnç olmaksızın hormonal bozukluk sonucu olabilecek birincil insülin direnci ve otoimmünitenin bir sonucu olan hatta ekzokrin pankreas hastalığında sekonder olduğu düşünülen birincil insülin eksikliği diyabeti olarak ikiye ayrılmıştır (Davison et al., 2008; Kour & Chhabra, 2021; Short et al., 2009).

Davison et al. (2008) otoimmün diyabete sahip insanlardaki glutamik asit dekarboksilazın 65 kDa (GAD65) izoformuna ve/veya insülinoma antijen-2'ye (IA-2) karşı dolaşımdaki otoantikorların varlığını köpeklerde de sorgulamak için çalışmalar yürütmüşlerdir. Bu çalışmanın sonucunda antikor pozitif verilerin elde edilmesiyle oluşan diyabetin, söz konusu antijenlere karşı bir otoimmün tepki ile ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir. Fakat bu tür otoantikorların mevcudiyetinin, birincil immün aracılı bir patogenezi işaret edip etmediği veya bu antikorların, başka bir hastalık süreci tarafından beta hücre tahribatının bir sonucu olarak salınan antijenlere karşı bağışıklık tepkisini yansıtıp yansıtmadığının henüz belirlenemediğini bildirmişlerdir. Wen et al. (2008) NOD farelerinde bağırsak mikrobiotasının doğuştan bağışıklık sistemiyle etkileşimi olduğunu ve çalışmadaki tip 1 diyabet (T1D) yatkınlığını değiştiren kritik bir epigenetik faktör olduğunu bildirmişlerdir.

2.5.2. Semptom

Canine DM, bildirilen prevalansı %0,005–1,5 arasında olan yaygın bir endokrin hastalıktır (Short et al., 2009). T1D köpeklerde yaygınken kedilerde

nadiren gözlemlenir (Rand, 2020). Başlıca klinik belirtiler polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı ve glukozürüdür (Kour & Chhabra, 2021; Nelson & Reusch, 2014). Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi yaygındır ve hasta sahibi erken belirtileri fark edemezse veya Veteriner Hekime danışma konusunda geç kalırsa ketonüri ve ketoasidoz gelişebilir (Nelson & Reusch, 2014). Kedilerde DM sözü konusu olduğunda önemli risk faktörü obezitedir. Obez kediler, çeşitli insülin sinyalleme genlerinin ve glikoz taşıyıcılarının ifadesini değiştirmiştir ve leptine dirençlidir. Kediler ayrıca pankreas adacıklarında amiloid birikintileri oluşturur ve uzun süreli hiperglisemiye maruz kaldıklarında glukotoksisite geliştirir (Nelson & Reusch, 2014).

2.5.3. Teşhis

DM tanısı, tutarlı klinik belirtilerle birlikte kalıcı açlık hiperglisemisi ve glikozürinin gösterilmesiyle konur. Sağlıklı köpeklerde kan şekeri için normal referans değerleri 75 ila 120 mg/dl arasındadır. Glikoz için böbrek eşiği 180 mg/dl'dir. Glikozüri, kan şekeri seviyesi böbrek eşiğini aştığında klinik olarak mevcuttur. Glukometrelerin ve idrar reaktif şeritlerinin kullanımı, köpek DM'sini teşhis etmek için hızlı ve nispeten ucuz bir yöntem sağlar (Kour & Chhabra, 2021).

2.5.4. Tedavi ve korunma

Tedavi seçenekleri insan şeker hastaları için olanlara benzer ve insülin enjeksiyonları, diyet değişiklikleri, obezitenin düzeltilmesi, köpeklerde egzersiz ve kedilerde oral hipoglisemik ilaçları içerir (Nelson & Reusch, 2014). Diyabetik köpeklerin %40'ı diyabet tanısının konulduğu gün ketoasidoz veya ötenazi nedeniyle ölmesine rağmen, sonraki ölümler retinopati, nefropati, nöropati, gastrointestinal ve enfeksiyöz komplikasyonlar dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonlara bağlı olabilmektedir (Rhew et al., 2021). Rhew et al. (2021) adipoz dokusu kaynaklı, rejeneratif ve immünomodülatör özelliklere sahip ve β -hücre yıkımına yol açan immün düzensizliği kontrol edebilen mezenkimal kök hücrelerin (cAT-MSC'lerin) intravenöz nakli ile bir yıldan fazla süredir insülin tedavi alan dört köpek üzerinde çalışmışlardır. Tedavi sürecinde birçok parametre ve klinik bulgu ile yaptıkları gözlem sonucunda cAT-MSC transplantasyonunun, insülin salgılama kapasitelerini iyileştirmeye ve diyabetik komplikasyonları önlemeye yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir.

3. SİSTEMİK OTOİMMÜN HASTALIKLAR

3.1.Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Sistemik lupus eritematozus (SLE), köpek ve kedilerde görülen kan, eklem, deri ve böbrekleri etkileyen multisistem hastalığıdır (Gershwin, 2018). SLE orta yaş, orta ile büyük cins köpeklerde her iki cinsiyette de çoğunlukla yazın ve sonbaharda gözlemlenmektedir (Naor, Wilkerson, Meindel, Morton, & Pohlman, 2017).

3.1.1. Etiyoloji

Lupuslu hastaların dolaşımında antinükleer antikorlar (ANA), nükleer antijenlere bağlanarak küçük kan damarlarında birikirler, oluşturdıkları bağışıklık kompleksleri tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonunun özelliğidir (Gershwin, 2018). SLE genetik ve çevresel faktörlerin yanında hem doğuştan hemde edinsel bağışıklık sistemi anomalileri ile ilişkilir (Naor et al., 2017). SLE’de otoimmünite ve karakteristik doku patolojisi arasındaki ilişki ile karakterizedir. SLE; immün düzenleyici anormallikler, T hücresi tepkilerinin anormallikleri, B hücrelerinin immün stimulasıya aşırı reaksiyon vermesi, supresör T hücrelerinin B hücreleri üzerindeki kontrolü kaybetmesi gibi birçok faktörün etkisi söz konusudur (Lipsky, 2001). Komplemant bileşeni olan C1q eksikliği yüksek SLE prevalansı ile ilişkilir ve yüksek riske sahip genetik bozukluğu temsil etmektedir. Söz konusu C1q delesyonu olan farelerde glomerüllerde immün birikintiler ve apoptotik hücreler glomerülonefriti göstermektedir. Bu durumda otoimmün bozukluğun apoptotik hücrelerin bozulmuş klirensi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Bu veriler SLE’nin altında yatan belirli genetik kusurların, apoptotik hücrelerin arınımının bozulmasına neden olduğunu ve sonuçta immün aracılı organ hasarına yol açtığını göstermektedir (Herrmann, Voll, & Kalden, 2000). Nalbandian, Crispin, and Tsokos (2009) interlökin 17’nin (IL-17) SLE patogeneğinde etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Bu derlemede IL-17 VE IL-23 seviyelerinin SLE’li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek serum miktarını belirtmişlerdir. Ayrıca bu söz konusu hastalarda periferik kanda IL-17 üreten T hücrelerinde artışını bildirmişlerdir (Nalbandian et al., 2009).

3.1.2. Semptom

Köpeklerde SLE’de ateş, eroziv olmayan poliartrit, glomerülonefrit ve böbrek işleyişinde bozulmalar, adenosplenomegali bulunur (Mauldin, Morris, Brown, & Casal, 2010; Monestier et al., 1995). Ayrıca köpeklerde de insanlardaki gibi nöksler söz konusudur ve değişen subakut dönemlerin yanı sıra hastalık kronik seyirlidir.

3.1.3. Teşhis

İnsan SLE ile köpeklerdeki bir diğer benzerlikte immünfloresan ile tespit edilebilen antinükleer antikorların, histonlara karşı antikorların üretimidir (Monestier et al., 1995).

3.1.4. Tedavi ve korunma

SLE’li köpeklerin prognozu değişkendir. Bazı köpeklerin durumu tedavi ile iyi kontrol edilebilir ve remisyon mümkündür, ancak nöks beklenmelidir. SLE’li köpeklere yönelik tedaviler genellikle immünosupresif dozlarda glukokortikoidlerin uygulanmasını içerir. Naor et al. (2017) bildirdikleri vakada KCl (16 mEq/L) içeren laktatlı Ringer solüsyonu ve çeşitli antimikrobiyaller,

analjezikler, famotidin ve immünosupresif ilaçlar uygulamışlardır. Tedaviye başlandıktan 13 gün sonra, tekrarlanan bir ANA testinin sonucu pozitif bulunmuş (1:640) ve köpekte herhangi bir klinik iyileşme gözleyememişlerdir (Naor et al., 2017).

3.2. Sjögren Sendromu

İnsanlarda Sjögren sendromu (SS), başta gözyaşı ve tükürük bezleri olmak üzere ekzokrin bezlerin kronik ve sistemik otoimmün bozukluğudur.

3.2.1. Etiyoloji

SLE'nin patogenezi çok faktörlüdür ve genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra hem doğuştan gelen hem de edinsel bağışıklık sisteminin anormallikleri ile ilişkilidir (Naor et al., 2017).

3.2.2. Semptom

Etkilenen organların fokal lenfositik inflamasyonu ve ayrıca ekzokrin disfonksiyondan kaynaklanan kuru gözler ve ağız kuruluğu gibi klinik semptomlarla karakterizedir. Köpeklerde ve kedilerde, insanlarda SS'ye benzer bir sendrom olan Sjögren benzeri bir sendrom bildirilmiştir. Köpeklerde keratokonjunktivitis sicca (KCS), tükürük salgısının durması ve diş çürükleri bulgularıyla seyreden bu hastalıkta antinükleer yapıda otoantikorların yanı sıra, göz zarlarının epitel hücrelerine karşı oluşmuş otoantikorlarda içermektedir (Ayhan, 1990). Quimby, Schwartz, Poskitt, and Lewis (1979) her iki köpekte Sjögren sendromunun temel özellikleri olan KCS ve ağız kuruluğunu bildirmişlerdir.

3.2.3. Teşhis

Nabeta et al. (2019) 2 hafta ağız kuruluğu devam eden Golden Retriever ırk köpekte teşhisin konulabilmesi için çoklu ekzokrin bez tutulumu kanıtı olarak tanısal görüntüleme değerlendirmesi ve histopatolojik değerlendirmeyi önermişlerdir. Karakteristik bulgunun kaydedildiği durumlarda, bilgisayarlı tomografi ve ardından histopatolojik doğrulama kullanılarak çoklu ekzokrin bezlerin daha fazla değerlendirilmesi yapılmalıdır (Nabeta et al., 2019).

3.2.4. Tedavi ve korunma

Bu sendromun hayvanlarda düşük insidansı nedeniyle ilgili tanı kriterleri, tedavi ve prognoz hakkında ayrıntılı bilgi mevcut değildir (Nabeta et al., 2019).

Sonuç olarak; otoimmün hastalıklar özellikle insanlarda, köpeklerde, at ve kedilerde öncelikli gözlemlenen, teşhis ve tedavide hassasiyet ve bilgi birikimi gerektiren hastalıklardır. Örneğin pemfigus ve pemfigoid hastalıkları köpeklerde sıklıkla karşılaşılan teşhis ve tedavi seçeneği olan hastalıklarken; köpeklerde IMT tedavisi hakkında yeterince seçenek yoktur. Hipotiroidli köpeklerle bakıldığında ise tiroid takviyesi başarılı bir tedavi seçeneği iken T4 seviyesinin takibinin yapılmasının önemi bilinmelidir aksi halde tirotoksikoz komplikasyonu gelişecektir. Ayrıca otoimmün hastalıklar bir çok hastalıkla benzer semptom gösterebileceğinden, ayırıcı tanıya gidilerek göz ardı edilmemelidir.

4. Kaynakça

- Ackerman, L. J. (1985). Pemphigus and pemphigoid in domestic animals: an overview. *Can Vet J*, 26(6), 185-189.
- Adissu, H. A., Hamel-Jolette, A., & Foster, R. A. (2010). Lymphocytic adenohypophysitis and adrenalitis in a dog with adrenal and thyroid atrophy. *Vet Pathol*, 47(6), 1082-1085. doi:10.1177/0300985810382520
- Ahlgren, K. M., Fall, T., Landegren, N., Grimelius, L., von Euler, H., Sundberg, K., . . . Kampe, O. (2014). Lack of evidence for a role of islet autoimmunity in the aetiology of canine diabetes mellitus. *PLoS One*, 9(8), e105473. doi:10.1371/journal.pone.0105473
- Ai, J., Leonhardt, J. M., & Heymann, W. R. (2003). Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *J Am Acad Dermatol*, 48(5), 641-659; quiz 660-642. doi:10.1067/mjd.2003.257
- Amr, B. S., & Mamillapalli, C. (2015). Achalasia in a Patient with Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II. *Case Rep Gastroenterol*, 9(2), 160-164. doi:10.1159/000430493
- Ayhan, H. (1990). Otoimmunité ve Hayvanlardaki Otoimmun Hastalıklar. [Autoimmunity and autoimmune diseases in animals]. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 6(6), 173-189. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/evmd/issue//836964>
- Bach, J. F. (2002). The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*, 347(12), 911-920. doi:10.1056/NEJMra020100
- Bach, J. F. (2005). Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun*, 25 Suppl, 74-80. doi:10.1016/j.jaut.2005.09.024
- Balch, A., & Mackin, A. (2007). Canine immune-mediated hemolytic anemia: Pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. *Compendium (Yardley, PA)*, 29, 217-225.
- Bennett, D. (1984). Autoimmune disease in the dog. *In Pract*, 6(3), 74-86, 93. doi:10.1136/inpract.6.3.74
- Bianco, D., Armstrong, P. J., & Washabau, R. J. (2007). Treatment of severe immune-mediated thrombocytopenia with human IV immunoglobulin in 5 dogs. *J Vet Intern Med*, 21(4), 694-699. doi:10.1892/0891-6640(2007)21[694:tositw]2.0.co;2
- Bizikova, P., Dean, G. A., Hashimoto, T., & Olivry, T. (2012). Cloning and establishment of canine desmocollin-1 as a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus. *Vet Immunol Immunopathol*, 149(3-4), 197-207. doi:10.1016/j.vetimm.2012.06.025

- Boag, A. M., Christie, M. R., McLaughlin, K. A., Syme, H. M., Graham, P., & Catchpole, B. (2015). Autoantibodies against Cytochrome P450 Side-Chain Cleavage Enzyme in Dogs (*Canis lupus familiaris*) Affected with Hypoadrenocorticism (Addison's Disease). *PLoS One*, 10(11), e0143458. doi:10.1371/journal.pone.0143458
- Boag, A. M., Christie, M. R., McLaughlin, K. A., Syme, H. M., Graham, P., & Catchpole, B. (2018). A longitudinal study of autoantibodies against cytochrome P450 side-chain cleavage enzyme in dogs (*Canis lupus familiaris*) affected with hypoadrenocorticism (Addison's disease). *Vet Immunol Immunopathol*, 202, 41-45. doi:10.1016/j.vetimm.2018.05.013
- Burkhardt, H., & Kalden, J. R. (1997). Animal models of autoimmune diseases. *Rheumatol Int*, 17(3), 91-99. doi:10.1007/s002960050015
- Caplan, A., Fett, N., Rosenbach, M., Werth, V. P., & Micheletti, R. G. (2017). Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: A review of glucocorticoid pharmacology and bone health. *J Am Acad Dermatol*, 76(1), 1-9. doi:10.1016/j.jaad.2016.01.062
- Carr, A. P., Panciera, D. L., & Kidd, L. (2002). Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. *J Vet Intern Med*, 16(5), 504-509. doi:10.1892/0891-6640(2002)016<0504:pffmat>2.3.co;2
- Davison, L. J., Weenink, S. M., Christie, M. R., Herrtage, M. E., & Catchpole, B. (2008). Autoantibodies to GAD65 and IA-2 in canine diabetes mellitus. *Vet Immunol Immunopathol*, 126(1-2), 83-90. doi:10.1016/j.vetimm.2008.06.016
- Dietrich, H. M. (1989). Housing, breeding and selecting chickens of the Obese strain (OS) with spontaneous autoimmune thyroiditis. *Lab Anim*, 23(4), 345-352. doi:10.1258/002367789780745953
- Dietrich, H. M., OliveiradosSantos, A. J., & Wick, G. (1997). Development of spontaneous autoimmune thyroiditis in Obese strain (OS) chickens. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 57(1-2), 141-146. doi:10.1016/s0165-2427(96)05762-5
- Dircks, B. H., Schuberth, H. J., & Mischke, R. (2009). Underlying diseases and clinicopathologic variables of thrombocytopenic dogs with and without platelet-bound antibodies detected by use of a flow cytometric assay: 83 cases (2004-2006). *J Am Vet Med Assoc*, 235(8), 960-966. doi:10.2460/javma.235.8.960
- Egami, S., Yamagami, J., & Amagai, M. (2020). Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. *J Allergy Clin Immunol*, 145(4), 1031-1047. doi:10.1016/j.jaci.2020.02.013

- Ferm, K., Bjornerfeldt, S., Karlsson, A., Andersson, G., Nachreiner, R., & Hedhammar, A. (2009). Prevalence of diagnostic characteristics indicating canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in giant schnauzer and hovawart dogs. *J Small Anim Pract*, 50(4), 176-179. doi:10.1111/j.1748-5827.2008.00696.x
- Fujinami, R. S., & Oldstone, M. B. (1989). Molecular mimicry as a mechanism for virus-induced autoimmunity. *Immunol Res*, 8(1), 3-15. doi:10.1007/bf02918552
- Fujio, Y., Kojima, K., Hashiguchi, M., Wakui, M., Murata, M., Amagai, M., & Yamagami, J. (2017). Validation of chemiluminescent enzyme immunoassay in detection of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid. *J Dermatol Sci*, 85(3), 208-215. doi:10.1016/j.jdermsci.2016.12.007
- Gershwin, L. J. (2010). Autoimmune diseases in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 40(3), 439-457. doi:10.1016/j.cvsm.2010.02.003
- Gershwin, L. J. (2018). Current and Newly Emerging Autoimmune Diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 48(2), 323-338. doi:10.1016/j.cvsm.2017.10.010
- Goggs, R. (2020). Therapeutic Strategies for Treatment of Immune-Mediated Hemolytic Anemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 50(6), 1327-1349. doi:10.1016/j.cvsm.2020.07.010
- Goggs, R., Boag, A. K., & Chan, D. L. (2008). Concurrent immune-mediated haemolytic anaemia and severe thrombocytopenia in 21 dogs. *Vet Rec*, 163(11), 323-327. doi:10.1136/vr.163.11.323
- Gonsalves-Hubers, T. (2005). Pemphigus erythematosus in a chow chow. *Can Vet J*, 46(10), 925-927.
- Gosselin, S. J., Capen, C. C., Martin, S. L., & Krakowka, S. (1982). Autoimmune lymphocytic thyroiditis in dogs. *Vet Immunol Immunopathol*, 3(1-2), 185-201. doi:10.1016/0165-2427(82)90035-6
- Graham, P. A., Nachreiner, R. F., Refsal, K. R., & Provencher-Bolliger, A. L. (2001). Lymphocytic thyroiditis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 31(5), 915-933, vi-vii. doi:10.1016/s0195-5616(01)50005-4
- Graham, P. A., Refsal, K. R., & Nachreiner, R. F. (2007). Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 37(4), 617-631, v. doi:10.1016/j.cvsm.2007.05.002
- Haines, D. M., & Penhale, W. J. (1985). Experimental thyroid autoimmunity in the dog. *Vet Immunol Immunopathol*, 9(3), 221-238. doi:10.1016/0165-2427(85)90073-x

- Hammers, C. M., & Stanley, J. R. (2016). Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu Rev Pathol*, 11, 175-197. doi:10.1146/annurev-pathol-012615-044313
- Heimann, M., Beco, L., Petein, M., Nishifuji, K., Amagai, M., & Olivry, T. (2007). Canine hyperplastic intraepidermal pustular and suprabasal acantholytic dermatosis with features of human pemphigus vegetans. *Vet Pathol*, 44(4), 550-555. doi:10.1354/vp.44-4-550
- Herrmann, M., Voll, R. E., & Kalden, J. R. (2000). Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol Today*, 21(9), 424-426. doi:10.1016/s0167-5699(00)01675-3
- Horgan, J. E., Roberts, B. K., & Schermerhorn, T. (2009). Splenectomy as an adjunctive treatment for dogs with immune-mediated hemolytic anemia: ten cases (2003-2006). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 19(3), 254-261. doi:10.1111/j.1476-4431.2009.00419.x
- Hughes, A. M., Nelson, R. W., Famula, T. R., & Bannasch, D. L. (2007). Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers: 25 cases (1994-2006). *J Am Vet Med Assoc*, 231(3), 407-412. doi:10.2460/javma.231.3.407
- Iwasaki, T., Shimizu, M., Obata, H., Isaji, M., Yanai, T., Kitagawa, H., & Sasaki, Y. (1997). Detection of canine pemphigus foliaceus autoantigen by immunoblotting. *Vet Immunol Immunopathol*, 59(1-2), 1-10. doi:10.1016/s0165-2427(97)00054-8
- Kemppainen, R. J., & Clark, T. P. (1994). ETIOPATHOGENESIS OF CANINE HYPOTHYROIDISM. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 24(3), 467-476. doi:10.1016/s0195-5616(94)50052-4
- Kennedy, L. J., Barnes, A., Ollier, W. E., & Day, M. J. (2006). Association of a common dog leucocyte antigen class II haplotype with canine primary immune-mediated haemolytic anaemia. *Tissue Antigens*, 68(6), 502-508. doi:10.1111/j.1399-0039.2006.00715.x
- Klein, S. C., & Peterson, M. E. (2010). Canine hypoadrenocorticism: part I. *Can Vet J*, 51(1), 63-69.
- Kohn, B., Weingart, C., Eckmann, V., Ottenjann, M., & Leibold, W. (2006). Primary immune-mediated hemolytic anemia in 19 cats: diagnosis, therapy, and outcome (1998-2004). *J Vet Intern Med*, 20(1), 159-166. doi:10.1892/0891-6640(2006)20[159:pihaic]2.0.co;2
- Kour, H., & Chhabra, S. (2021). S.diabetes mellitus in canines: a concise review. . *Pharma Innovation*, 10(5), 1574-1583.
- Lee, J. Y., Uzuka, Y., Tanabe, S., Takasawa, T., Sarashina, T., & Nachreiner, R. F. (2004). Tryptic peptides of canine thyroglobulin reactive with sera of patients

- with canine hypothyroidism caused by autoimmune thyroiditis. *Vet Immunol Immunopathol*, 101(3-4), 271-276. doi:10.1016/j.vetimm.2004.05.008
- Lever, W. F., & Talbott, J. H. (1942). PEMPHIGUS: A HISTORICAL STUDY. *Archives of Dermatology and Syphilology*, 46(6), 800-823. doi:10.1001/archderm.1942.01500180020004
- Lipsky, P. E. (2001). Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol*, 2(9), 764-766. doi:10.1038/ni0901-764
- Lüftl, M., Stauber, A., Mainka, A., Klingel, R., Schuler, G., & Hertl, M. (2003). Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoadsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber. *Br J Dermatol*, 149(3), 598-605. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05513.x
- Mansfield, C. S., & Mooney, C. T. (2006). Lymphocytic-plasmacytic thyroiditis and glomerulonephritis in a boxer. *J Small Anim Pract*, 47(7), 396-399. doi:10.1111/j.1748-5827.2006.00047.x
- Mauldin, E. A., Morris, D. O., Brown, D. C., & Casal, M. L. (2010). Exfoliative cutaneous lupus erythematosus in German shorthaired pointer dogs: disease development, progression and evaluation of three immunomodulatory drugs (ciclosporin, hydroxychloroquine, and adalimumab) in a controlled environment. *Veterinary Dermatology*, 21(4), 373-382. doi:10.1111/j.1365-3164.2010.00867.x
- McCullough, S. (2003). Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 33(6), 1295-1315. doi:10.1016/j.cvsm.2003.08.003
- Monestier, M., Novick, K. E., Karam, E. T., Chabanne, L., Monier, J. C., & Rigal, D. (1995). Autoantibodies to histone, DNA and nucleosome antigens in canine systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*, 99(1), 37-41. doi:10.1111/j.1365-2249.1995.tb03469.x
- Munz, C., Lunemann, J. D., Getts, M. T., & Miller, S. D. (2009). Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol*, 9(4), 246-258. doi:10.1038/nri2527
- Mutasim, D. F., & Adams, B. B. (2001). Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 45(6), 803-822; quiz 822-804. doi:10.1067/mjd.2001.117518
- Nabeta, R., Kambe, N., Nakagawa, Y., Chiba, S., Xiantao, H., Furuya, T., . . . Uchide, T. (2019). Sjogren's-like syndrome in a dog. *J Vet Med Sci*, 81(6), 886-889. doi:10.1292/jvms.18-0387
- Nalbandian, A., Crispin, J. C., & Tsokos, G. C. (2009). Interleukin-17 and systemic lupus erythematosus: current concepts. *Clin Exp Immunol*, 157(2), 209-215. doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03944.x

- Naor, A., Wilkerson, M., Meindel, M., Morton, M., & Pohlman, L. (2017). Pathology in practice. systemic lupus erythematosus (sle) in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 250 (6), 627-629.
- Nelson, R. W., & Reusch, C. E. (2014). Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *J Endocrinol*, 222(3), T1-9. doi:10.1530/JOE-14-0202
- Nishifuji, K., Olivry, T., Ishii, K., Iwasaki, T., & Amagai, M. (2007). IgG autoantibodies directed against desmoglein 3 cause dissociation of keratinocytes in canine pemphigus vulgaris and paraneoplastic pemphigus. *Vet Immunol Immunopathol*, 117(3-4), 209-221. doi:10.1016/j.vetimm.2007.02.004
- O'Shea, J. J., Ma, A., & Lipsky, P. (2002). Cytokines and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*, 2(1), 37-45. doi:10.1038/nri702
- Olivry, T. (2006). A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I - superficial pemphigus. *Vet Dermatol*, 17(5), 291-305. doi:10.1111/j.1365-3164.2006.00540.x
- Olivry, T., & Jackson, H. A. (2001). Diagnosing new autoimmune blistering skin diseases of dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract*, 16(4), 225-229. doi:10.1053/svms.2001.26999
- Olivry, T., & Linder, K. E. (2009). Dermatoses affecting desmosomes in animals: a mechanistic review of acantholytic blistering skin diseases. *Vet Dermatol*, 20(5-6), 313-326. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00821.x
- Pedersen, N. C. (1999). A review of immunologic diseases of the dog. *Vet Immunol Immunopathol*, 69(2-4), 251-342. doi:10.1016/s0165-2427(99)00059-8
- Quimby, F. W., Schwartz, R. S., Poskitt, T., & Lewis, R. M. (1979). A disorder of dogs resembling Sjögren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol*, 12(4), 471-476. doi:10.1016/0090-1229(79)90052-7
- Rand, J. S. (2020). Diabetes Mellitus in Dogs and Cats. In *Clinical Small Animal Internal Medicine* (pp. 93-102).
- Rhew, S. Y., Park, S. M., Li, Q., An, J. H., Chae, H. K., Lee, J. H., . . . Youn, H. Y. (2021). Efficacy and safety of allogenic canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cell therapy for insulin-dependent diabetes mellitus in four dogs: A pilot study. *J Vet Med Sci*, 83(4), 592-600. doi:10.1292/jvms.20-0195
- Rosenkrantz, W. S. (2004). Pemphigus: current therapy. *Vet Dermatol*, 15(2), 90-98. doi:10.1111/j.1365-3164.2004.00360.x
- Scott, D. W. (1978). Immunologic skin disorders in the dog and cat. *Vet Clin North Am*, 8(4), 641-664. doi:10.1016/s0091-0279(78)50105-6

- Scott, D. W., & Lewis, R. M. (1981). Pemphigus and pemphigoid in dog and man: comparative aspects. *J Am Acad Dermatol*, 5(2), 148-167. doi:10.1016/s0190-9622(81)70083-5
- Sharma, A. (2020). Autoimmune Diseases in Animals. *Vigyan Varta* 1(3), 37-40.
- Short, A. D., Catchpole, B., Kennedy, L. J., Barnes, A., Lee, A. C., Jones, C. A., . . . Ollier, W. E. (2009). T cell cytokine gene polymorphisms in canine diabetes mellitus. *Vet Immunol Immunopathol*, 128(1-3), 137-146. doi:10.1016/j.vetimm.2008.10.301
- Steinman, L. (1995). Escape from "horror autotoxicus": pathogenesis and treatment of autoimmune disease. *Cell*, 80(1), 7-10. doi:10.1016/0092-8674(95)90443-3
- Sundick, R. S., Bagchi, N., Livezey, M. D., Brown, T. R., & Mack, R. E. (1979). Abnormal thyroid regulation in chickens with autoimmune thyroiditis. *Endocrinology*, 105(2), 493-498. doi:10.1210/endo-105-2-493
- Tham, H. L., Linder, K. E., & Olivry, T. (2020). Deep pemphigus (pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans and paraneoplastic pemphigus) in dogs, cats and horses: a comprehensive review. *BMC Vet Res*, 16(1), 457. doi:10.1186/s12917-020-02677-w
- van Gaalen, F., Ioan-Facsinay, A., Huizinga, T. W., & Toes, R. E. (2005). The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis. *J Immunol*, 175(9), 5575-5580. doi:10.4049/jimmunol.175.9.5575
- Vincent, A. M., Okonkowski, L. K., Brudvig, J. M., Refsal, K. R., Berghoff, N., Olivier, N. B., & Langlois, D. K. (2021). Low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment of hypoadrenocorticism in dogs: A randomized controlled clinical trial. *J Vet Intern Med*, 35(4), 1720-1728. doi:10.1111/jvim.16195
- Warman, S. M., Murray, J. K., Ridyard, A., Eastwood, J., Silva, S., & Day, M. J. (2008). Pattern of Coombs' test reactivity has diagnostic significance in dogs with immune-mediated haemolytic anaemia. *J Small Anim Pract*, 49(10), 525-530. doi:10.1111/j.1748-5827.2008.00641.x
- Wen, L., Ley, R. E., Volchkov, P. Y., Stranges, P. B., Avanesyan, L., Stonebraker, A. C., . . . Chervonsky, A. V. (2008). Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*, 455(7216), 1109-1113. doi:10.1038/nature07336
- Yabuzoe, A., Shimizu, A., Nishifuji, K., Momoi, Y., Ishiko, A., & Iwasaki, T. (2009). Canine pemphigus foliaceus antigen is localized within desmosomes of keratinocyte. *Vet Immunol Immunopathol*, 127(1-2), 57-64. doi:10.1016/j.vetimm.2008.09.015

BÖLÜM 79

Çevresel Endokrin Bozucular ve Erkek Üreme Sağlığı: Testiküler Fonksiyonlar ve Fertilite Üzerine Etkiler

Duygu Mutluay¹

¹ Doç. Dr., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye, 0000-0003-3286-130X

Giriş

Endokrin sistem, hormonlar aracılığıyla vücuttaki fizyolojik süreçlerin düzenlenmesini sağlayarak homeostazın sürdürülmesinde kritik bir rol oynar. Bu sistem, özellikle erkek üreme fonksiyonlarının gelişimi ve devamlılığı açısından hayati öneme sahiptir. Androjenler başta olmak üzere gonadal hormonlar, spermatogenez sürecinin düzenlenmesi, erkek sekonder seksüel özelliklerinin gelişimi ve fertilitenin korunmasında temel belirleyicilerdir. Ancak son yıllarda, çevresel ve mesleki faktörlerin etkisiyle bu hassas hormonal dengenin bozulduğu ve erkek üreme sağlığında belirgin bir gerileme yaşandığı bildirilmektedir (Marcoccia ve ark., 2017).

Endokrin bozucu kimyasallar (endocrine disrupting chemicals, EDC'ler), endokrin sistemin normal işleyişini değiştirerek organizmada veya sonraki nesillerde olumsuz etkilere yol açabilen dış kaynaklı maddeler olarak tanımlanmaktadır (Marcoccia ve ark., 2017). Bu kimyasallar; gıdalar, içme suyu, plastikler, kozmetik ürünler, temizlik maddeleri, tekstil ürünleri, pestisitler ve kişisel bakım ürünleri gibi günlük yaşamda yaygın olarak kullanılan çok sayıda ürünün içerisinde yer almaktadır (Joensen ve ark., 2009; Vilela ve ark., 2014; Zhu ve ark., 2016). İnsanlar EDC'lere oral alım, inhalasyon, dermal temas ve prenatal maruziyet gibi farklı yollarla sürekli olarak maruz kalmakta olup, bu durum söz konusu kimyasalların halk sağlığı açısından giderek artan bir risk unsuru haline gelmesine neden olmaktadır (Rehman ve ark., 2018).

Epidemiyolojik veriler, erkek üreme sağlığındaki bozulmanın küresel ölçekte önemli bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre infertilite, dünya genelinde çiftlerin yaklaşık %17–20'sini etkilemekte olup, vakaların %40–50'sinden fazlası erkek faktörüne atfedilmektedir (Baker ve ark., 2022; Agarwal ve ark., 2015; Agarwal ve ark., 2019). Erkek infertilitesi; sperm sayısı, motilite, morfoloji ve DNA bütünlüğündeki bozulmalarla karakterize edilmekte ve bu parametrelerdeki olumsuz değişimlerin çevresel EDC maruziyeti ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Lahimer et al., 2023).

EDC'lerin erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri çok yönlüdür. Bu maddelerin spermatogenez sürecini doğrudan hedefleyebildiği, testiküler gelişimi bozabildiği ve hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerinde etkiler oluşturarak androjen ve östrojen reseptör sinyalizasyonunu değiştirebildiği bildirilmiştir (Jeşeta ve ark., 2021). Ayrıca EDC maruziyetinin reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak oksidatif stres oluşturduğu, epigenetik değişiklikleri tetikleyebildiği ve spermatozoa ile testiküler somatik hücrelerde yapısal ve fonksiyonel hasara yol açabildiği gösterilmiştir (Jeşeta ve ark., 2021; Giulioni ve ark., 2022; Montjean ve ark., 2022). Özellikle pestisitler, endokrin bozucu özellikleri nedeniyle erkek fertilitesi üzerinde en sık çalışılan kimyasal gruplar arasında yer almaktadır.

Bununla birlikte, literatürde EDC maruziyeti ile sperm parametreleri arasındaki ilişkiye dair bulgular her zaman tutarlı değildir. Bazı çalışmalar sperm konsantrasyonu, morfoloji ve DNA bütünlüğünde belirgin bozulmalar bildirirken, bazı araştırmalar ise belirli parametreler üzerinde anlamlı bir etki saptamamıştır (Lea ve ark., 2016; Nishihama ve ark., 2017). Bu çelişkili sonuçlar; maruziyet dozu, süresi, kimyasalın türü, bireysel duyarlılık ve eşlik eden çevresel faktörler gibi çok sayıda değişkenin etkisini yansıtmaktadır.

Güncel değerlendirmeler, erkek infertilitesinin yalnızca üreme ile sınırlı bir sorun olmadığını, aynı zamanda bozulmuş testiküler fonksiyonun kronik hastalıklar ve artmış mortalite riski ile de ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır (Mínguez-Alarcón ve ark., 2023). Bu nedenle, çevresel maruziyetler gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve erkek üreme sağlığı üzerindeki etkilerinin detaylı olarak incelenmesi büyük önem taşımaktadır (Kahn ve ark., 2020; Minguez-Alarcon ve Gaskins, 2017; Laws ve rak., 2021). Bu bağlamda, endokrin bozucu kimyasalların erkek genital sistem üzerindeki etkilerinin mekanistik düzeyde anlaşılması hem koruyucu halk sağlığı stratejileri hem de gelecekteki terapötik yaklaşımlar açısından kritik bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır.

Fenoller

Fenoller, endokrin bozucu kimyasallar (EDCs) arasında yer alan ve günlük yaşamda yaygın olarak maruz kalınan heterojen bir kimyasal grubu temsil etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre fenoller dahil olmak üzere birçok EDC, başta pestisitler, gıda katkı maddeleri ve kişisel bakım ürünleri olmak üzere çok sayıda endüstriyel ve tüketici ürününde bulunmaktadır (Presunto ve ark., 2023). İnsanlarda fenollere maruziyet esas olarak kontamine gıda ve içme suyu tüketimi, solunum yoluyla hava kirliliği, dermal temas ve özel yaşam dönemlerinde (fetal dönem, laktasyon) plasenta veya anne sütü aracılığıyla gerçekleşmektedir (Monneret ve ark., 2015 Kabir ve ark., 2017).

Fenoller, kimyasal yapılarına ve biyolojik etkilerine bağlı olarak “kimyasal bukalemunlar” olarak tanımlanmakta; maruziyet dozu, süresi ve hedef dokunun gelişimsel evresine bağlı olarak farklı endokrin bozucu mekanizmalar sergileyebilmektedirler (Vandenberg ve ark., 2019). Bu grup içerisinde en yaygın ve en çok çalışılmış bileşiklerden biri Bisfenol A’dır (BPA). BPA’nın östrojen reseptörleriyle zayıf agonistik etkileşimler gösterebildiği; ayrıca androjen reseptörü, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- γ ve tiroid hormon reseptörleri ile de bağlanabildiği bildirilmiştir (Mínguez-Alarcón et al., 2023; Matsushima ve ark., 2007).

Deneyssel hayvan çalışmalarında BPA maruziyetinin erkek üreme sistemi üzerinde sperm sayısında azalma, testosteron düzeylerinde değişiklik ve sperm DNA hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Mínguez-Alarcon ve ark., 2016). BPA’nın endokrin bozucu etkileri nedeniyle geliştirilen bisfenol S (BPS) ve

bisfenol F (BPF) gibi analogların da benzer toksikolojik profillere sahip olduğu; oksidatif stres artışı, antiandrojenik etki ve genotoksosite gibi mekanizmalar üzerinden testiküler fonksiyonları olumsuz etkileyebildiği bildirilmiştir (Rochester ve ark., 2015; Ullah ve ark., 2016).

Fenoller grubunda yer alan parabens (metil-, propil-, bütülpaben gibi) östrojenik aktiviteye sahip olup, bu etkinliğin alkil zincir uzunluğu arttıkça belirginleştiği gösterilmiştir (Mínguez-Alarcón et al., 2023). Hayvan modellerinde paraben maruziyeti ile spermatogenez bozuklukları ve hormonal dengesizlikler arasında ilişki bildirilmiştir. Benzer şekilde triklosan ve triklokarban gibi antimikrobiyal fenollerin androjen ve östrojen reseptörleriyle düşük afiniteli etkileşimler yoluyla testosteron sentezini bozabildiği ve testiküler hasara neden olabildiği rapor edilmiştir (Johnson ve ark., 2016; Forgacs ve ark., 2012; Kumar ve ark., 2009). Ancak bu bulguların bazı in vivo çalışmalarda tutarlı biçimde tekrarlanamaması, maruziyet dozu ve süresinin belirleyici rolüne işaret etmektedir (Axelstad ve ark., 2013).

Benzofenonlar da fenolik yapıda endokrin bozucu özellikler gösteren bileşikler olup, özellikle benzofenon-3'ün hayvan modellerinde sperm yoğunluğunda azalma ve üreme döngüsünde değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mínguez-Alarcón et al., 2023). Buna karşın, insan çalışmalarında BPA, parabenler, triklosan ve benzofenonlara maruziyet ile semen parametreleri ve üreme hormonları arasındaki ilişkiler heterojen ve çoğu zaman çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır (Virant-Klun ve ark., 2022; Chen ve ark., 2022; Barbonetti ve ark., 2020; Yuan ve ark., 2022; Benson ve ark., 2021; Mínguez-Alarcón et al., 2023). Bu tutarsızlıkların; maruziyet yolu, biyobelirteç seçimi, zamanlama ve bireysel duyarlılık farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, mevcut literatür fenollerin erkek üreme sistemi için potansiyel risk oluşturduğunu desteklemekle birlikte, özellikle insan çalışmalarında nedensel ilişkilerin netleştirilebilmesi için iyi tasarlanmış, uzun dönemli ve mekanizma odaklı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Presunto ve ark., 2023; Mínguez-Alarcón ve ark., 2023).

Ftalatlar

Ftalatlar, plastikler, kişisel bakım ürünleri ve gıda ambalajları başta olmak üzere çok geniş bir kullanım alanına sahip kimyasallardır. Yüksek molekül ağırlıklı ftalatlar (örneğin di-2-etilheksil ftalat [DEHP], diisononil ftalat [DINP], diisodecyl ftalat ve benzilbutil ftalat [BzBP]) özellikle esnek polivinil klorür (PVC) ürünlerde plastikleştirici olarak kullanılırken; düşük molekül ağırlıklı ftalatlar (di-n-butil ftalat [DnBP], diizobutil ftalat ve dietil ftalat) daha çok kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde yer almaktadır (Wang ve ark., 2019). Bu yaygın kullanım, genel popülasyonda ftatlara maruziyetin neredeyse kaçınılmaz olmasına yol açmaktadır. Maruziyet başlıca oral alım, inhalasyon ve

dermal temas yoluyla gerçekleşmekte olup, gebelik sırasında plasenta aracılığıyla fetüse geçiş de mümkündür (Johns ve ark., 2015).

Deneyssel hayvan ve *in vitro* çalışmalar, birçok ftalatın belirgin antiandrojenik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle DEHP maruziyetinin kemirgenlerde dolaşımdaki testosteron düzeylerini azalttığı, testis ağırlığında düşüşe ve spermatogenez bozukluklarına yol açtığı bildirilmiştir (Mínguez-Alarcón *et al.*, 2023). Erkek sıçanlarda gözlenen azalmış testis ağırlığı, seminifer tübül hasarı ve dış genital anomaliler (kısalmış anogenital mesafe, hipospadias ve kriptorşidizm) bir arada değerlendirilerek “ftalat sendromu” olarak tanımlanmış ve bu durumun insanlarda testiküler disgenezi sendromuna karşılık gelebileceği öne sürülmüştür (Sharpe ve ark., 2000). Bununla birlikte, bu etkilerin şiddeti ve ortaya çıkışı ftalat türüne ve deneyssel modele bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Johnson ve ark., 2012; Radke ve ark., 2018).

Sharma ve arkadaşları (2019), DEHP maruziyetinin farelerde günlük sperm üretiminde ve epididimal sperm sayısında belirgin azalmaya yol açtığını, ayrıca intratestiküler testosteron düzeylerini düşürdüğünü bildirmiştir (Sharma *et al.*, 2019). Aynı çalışmalarda, FSH ve LH reseptör ekspresyonunun baskılanmasının steroidogenez bozukluğuna katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Ancak kullanılan dozların çevresel maruziyetin oldukça üzerinde olması, düşük dozların uzun dönem etkileri konusunda belirsizlik yaratmaktadır (Sharma *et al.*, 2019).

Genel olarak mevcut bulgular, ftalatların hem deneyssel modellerde hem de insan çalışmalarında erkek üreme sistemi üzerinde olumsuz etkiler oluşturabildiğini göstermektedir. Ancak maruziyet düzeyi, yaşam evresi ve bireysel duyarlılık gibi faktörler göz önüne alındığında, özellikle düşük dozlu ve uzun süreli maruziyetlerin etkilerini netleştirecek ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Mínguez-Alarcón *et al.*, 2023; Sharma *et al.*, 2019).

Pestisitler

Pestisitler; herbisitler, insektisitler ve fungusitleri kapsayan, zararlı organizmaların kontrolü amacıyla kullanılan kimyasal maddeler olarak tanımlanmaktadır (EPA, 2019). Küresel pestisit kullanımının yaklaşık %90'ının tarımsal faaliyetlerde gerçekleşmesi, bu bileşiklere maruziyetin yalnızca mesleki gruplarla sınırlı kalmadığını, genel popülasyonu da kapsayan yaygın bir çevresel risk oluşturduğunu göstermektedir. Nitekim biyomonitöring çalışmalarında, farklı yaş ve sosyoekonomik gruplardaki bireylerin kan ve idrar örneklerinde pestisit veya metabolitlerinin saptanması, maruziyetin büyük ölçüde diyet kaynaklı olduğunu ortaya koymuştur (Mínguez-Alarcón *et al.*, 2023).

Deneyssel hayvan modellerinde, özellikle organofosfat ve piretroid grubu insektisitler ile bazı herbisitlerin erkek üreme sistemi üzerinde belirgin toksik etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Diazinon, klorpirifos ve permetrin gibi bileşiklerin oksidatif stresi artırarak testosteron biyosentezini baskıladığı, Leydig

ve Sertoli hücre fonksiyonlarını bozduğu ve sperm DNA bütünlüğünü olumsuz etkilediği bildirilmiştir (Salazar-Arredondo ve ark., 2008; Pina-Guzman ve ark., 2005; Adamkovicova ve ark., 2016; Sai ve ark., 2014; Alaa-Eldin ve ark., 2017). Ayrıca bazı pestisitlerin epigenetik mekanizmalar üzerinden etkili olabildiği; spermatik DNA metilasyon paternlerinde değişikliklere ve embriyonik gelişim bozukluklarına yol açabildiği deneysel çalışmalarla desteklenmiştir (Pallotta ve ark., 2019).

İnsan çalışmalarında ise pestisit maruziyeti ile erkek fertilitesi arasındaki ilişki ilk olarak mesleki maruziyetlerde dikkat çekmiş, daha sonra çevresel düzeydeki maruziyetlerin de semen kalitesi ve hormonal parametrelerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Özellikle klorpirifos, piretroidler ve 2,4-D gibi pestisitlerin sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu; testosteron düzeylerinde düşüş ve sperm DNA hasarı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Jurewicz ve ark., 2015; Radwan ve ark., 2015; Martenies ve ark., 2013). Diyetle alınan pestisit kalıntılarının da erkek fertilitesi üzerinde belirleyici olabileceği, yüksek pestisit kalıntısı içeren meyve ve sebze tüketiminin daha düşük sperm sayısı ve normal morfoloji oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Chiu ve ark., 2018; Hu ve ark., 2016).

Farklı pestisit türlerine odaklanan çalışmalarda, deltametrin gibi piretroid insektisitlerin sperm sayısı ve motilitesini azalttığı, testiküler histolojide dejeneratif değişikliklere yol açtığı ve testosteron ile inhibin B düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (Ben Slima ve ark., 2017). Herbisitlerden glifosatın ise prenatal veya postnatal maruziyet sonrası sperm üretimini azalttığı, pubertal dönemde testosteron düzeylerini baskıladığı ve seminifer tübüllerde dejenerasyon oluşturduğu bildirilmiştir (Dallegrave ve ark., 2007). Benzer şekilde metoksiklor ve vinklozolin gibi pestisitlerin steroidogenezele ilişkili proteinleri baskılayarak hormonal dengeyi bozduğu ve spermatogenezi olumsuz etkilediği ortaya konmuştur (Vaithinathan ve ark., 2008; Lehraiki ve ark., 2011).

Atrazin gibi bazı herbisitlerin ise sperm hücreleri üzerinde doğrudan sitotoksik etkilere sahip olabileceği; membran bütünlüğü, akrozom reaksiyonu ve motilite üzerinde bölgeye özgü etkiler oluşturduğu hem in vitro hem de in vivo çalışmalarla gösterilmiştir (Komsky-Elbaz ve ark., 2017). Bu bulgular, pestisitlerin yalnızca hormonal mekanizmalar üzerinden değil, aynı zamanda doğrudan hücresel toksisite yoluyla da erkek üreme fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, glifosat bazlı herbisitlerin erkek üreme sistemi üzerindeki etkilerinin yalnızca sperm parametreleriyle sınırlı olmadığını; oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz yollarının eş zamanlı aktivasyonu ile testiküler ve spermatik hasara yol açtığını ortaya koymuştur. Özellikle glifosat maruziyetinin antioksidan savunma sistemlerini baskıladığı ve inflamatuvar

sinyal yolaklarını aktive ettiği; buna karşılık koenzim Q10 gibi antioksidanların bu süreçleri kısmen dengeleyebildiği bildirilmiştir (Mutluay et al., 2025).

Genel olarak değerlendirildiğinde, deneysel ve epidemiyolojik veriler pestisit maruziyetinin erkek üreme sağlığı üzerinde çok yönlü ve karmaşık etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Maruziyet dozu, süresi, maruziyet zamanı ve bireysel duyarlılık gibi faktörler sonuçların heterojenliğini açıklayabilecek temel değişkenler olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle, özellikle düşük dozlu ve kronik çevresel maruziyetlerin uzun vadeli etkilerini aydınlatacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç ve Gelecek Perspektifler / Klinik ve Halk Sağlığına Yansımalar

Bu bölümde derlenen bulgular, endokrin bozucu kimyasalların (EDC'ler) erkek genital sistemi üzerindeki etkilerinin çok boyutlu, karmaşık ve klinik açıdan anlamlı olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Fenoller, ftalatlar ve pestisitler başta olmak üzere farklı kimyasal sınıflara ait EDC'lerin; spermatogenez, steroidogenez, testiküler gelişim ve sperm fonksiyonları üzerinde doğrudan veya dolaylı yollarla olumsuz etkiler oluşturabildiği hem deneysel hem de epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmektedir. Bu etkiler, yalnızca sperm sayısı veya motilitesi gibi klasik semen parametreleriyle sınırlı kalmayıp, oksidatif stres artışı, inflamatuvar yanıtların aktivasyonu, epigenetik yeniden programlanma ve apoptoz gibi temel hücresel süreçleri de kapsamaktadır.

Mevcut literatür, EDC maruziyetinin özellikle fetal dönem, çocukluk ve puberte gibi hassas gelişimsel pencerelerde gerçekleştiğinde, erişkin dönemde ortaya çıkan erkek infertilitesi ve testiküler disfonksiyon için zemin hazırlayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, insan çalışmalarında bildirilen sonuçların heterojen olması; maruziyetin dozu, süresi, kimyasal karışımların birlikte etkisi, biyobelirteç seçimi ve bireysel duyarlılık gibi çok sayıda değişkenin rol oynadığını göstermektedir. Bu durum, EDC'lerin erkek üreme sağlığı üzerindeki etkilerinin tek bir mekanizma veya tek bir biyolojik sonlanım noktası üzerinden açıklanamayacağını ortaya koymaktadır.

Klinik açıdan bakıldığında, erkek infertilitesinin yalnızca üreme ile sınırlı bir sorun olmadığı; aynı zamanda bozulmuş testiküler fonksiyonun metabolik hastalıklar, kardiyovasküler risk ve artmış mortalite ile ilişkili olabileceğine dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Bu bağlamda, EDC maruziyetinin değerlendirilmesi, infertilite etiolojisinde göz ardı edilen ancak potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörü olarak ele alınmalıdır. Klinik uygulamada ayrıntılı çevresel ve mesleki maruziyet öyküsünün alınması, özellikle açıklanamayan erkek infertilitesi olgularında daha fazla önem kazanmaktadır.

Halk sağlığı perspektifinden değerlendirildiğinde ise EDC'lerin yalnızca tarımsal veya endüstriyel kaynaklarla sınırlı olmadığı; plastikler, kişisel bakım ürünleri, gıda ambalajları ve temizlik maddeleri gibi günlük yaşamın ayrılmaz

parçaları aracılığıyla sürekli maruziyet oluşturduğu açıktır. Bu durum, bireysel korunma stratejilerinin yanı sıra, düzenleyici politikaların ve maruziyeti azaltmaya yönelik toplum temelli önlemlerin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Özellikle hassas popülasyonların (gebeler, çocuklar ve adölesanlar) korunmasına yönelik risk iletişimi ve farkındalık çalışmaları büyük önem taşımaktadır.

Gelecek çalışmalar açısından, düşük dozlu ve kronik maruziyetlerin uzun dönemli etkilerini değerlendiren prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca, EDC'lerin tek tek değil, gerçek yaşam koşullarını yansıtan kimyasal karışımlar halinde ele alındığı deneysel modellerin geliştirilmesi, mekanistik bilgilerin derinleştirilmesi açısından kritik olacaktır. Oksidatif stres, inflamasyon ve epigenetik değişiklikler gibi ortak yollara odaklanan translasyonel araştırmalar, hem biyobelirteç geliştirilmesine hem de koruyucu veya terapötik yaklaşımların şekillendirilmesine katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak, endokrin bozucu kimyasalların erkek genital sistemi üzerindeki etkilerinin kapsamlı biçimde incelenmesi; erkek infertilitesinin artan prevalansını anlamak, önleyici halk sağlığı stratejileri geliştirmek ve gelecekte bireyselleştirilmiş klinik yaklaşımlar oluşturmak açısından vazgeçilmezdir. Bu alanda yapılacak disiplinlerarası ve uzun soluklu çalışmalar, çevresel maruziyetlerin erkek üreme sağlığı üzerindeki gerçek yükünü ortaya koymada kilit rol oynayacaktır.

Kaynaklar

- Adamkovicova, M., Toman, R., Martiniakova, M., Omelka, R., Babosova, R., Krajcovicova, V., ... Massanyi, P. (2016). Sperm motility and morphology changes in rats exposed to cadmium and diazinon. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 14, 42.
- Agarwal, A., Mulgund, A., Hamada, A., & Chyatte, M. R. (2015). A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 13, 37. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1>
- Agarwal, A., Parekh, N., Panner Selvam, M. K., Henkel, R., Shah, R., Homa, S. T., Ramasamy, R., Ko, E., Tremellen, K., Esteves, S., Majzoub, A., Alvarez, J. G., Gardner, D. K., Jayasena, C. N., Ramsay, J. W., Cho, C. L., Saleh, R., Sakkas, D., Hotaling, J. M., Lundy, S. D., ... Harlev, A. (2019). Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *The world journal of men's health*, 37(3), 296–312. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190055>
- Alaa-Eldin, E. A., El-Shafei, D. A., & Abouhashem, N. S. (2017). Individual and combined effects of chlorpyrifos and cypermethrin on the reproductive system of adult male albino rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(2), 1532–1543.
- Axelstad, M., Boberg, J., Vinggaard, A. M., Christiansen, S., & Hass, U. (2013). Triclosan exposure reduces thyroxine levels in pregnant and lactating rat dams and in directly exposed offspring. *Food and Chemical Toxicology*, 59, 534–540. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.050>
- Baker, K. C., Steiner, A. Z., Hansen, K. R., Barnhart, K. T., Cedars, M. I., Legro, R. S., Diamond, M. P., Krawetz, S. A., Usadi, R., Baker, V. L., Coward, R. M., Sun, F., Wild, R., Masson, P., Smith, J. F., Santoro, N., & Zhang, H. (2022). Poor reproducibility of percentage of normally shaped sperm using the World Health Organization Fifth Edition strict grading criteria. *F&S reports*, 3(2), 110–115. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2022.03.003>
- Barbonetti, A., D'Andrea, S., Bernabò, N., & Volle, D. H. (2020). Editorial: Bisphenols and male reproductive health. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 597609. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.597609>
- Ben Slima, A., Chtourou, Y., Barkallah, M., Fetoui, H., Boudawara, T., & Gdoura, R. (2017). Endocrine disrupting potential and reproductive dysfunction in male mice exposed to deltamethrin. *Human & Experimental Toxicology*, 36(3), 218–226.
- Benson, T. E., Gaml-Sørensen, A., Ernst, A., Brix, N., Hougaard, K. S., Hærvig, K. K., ... Ramlau-Hansen, C. H. (2021). Urinary bisphenol A, F and S levels and semen quality in young adult Danish men. *International Journal of*

- Chen, P. P., Liu, C., Zhang, M., Miao, Y., Cui, F. P., Deng, Y. L., ... Wang, X. R. (2022). Associations between urinary bisphenol A and its analogues and semen quality: A cross-sectional study among Chinese men from an infertility clinic. *Environment International*, 161, 107132. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107132>
- Chiu, Y. H., Williams, P. L., Minguez-Alarcón, L., Gillman, M. W., Sun, Q., Ospina, M., ... Hauser, R. (2018). Comparison of questionnaire-based pesticide residue intake with urinary biomarkers. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 28(1), 31–39.
- Dallegrave, E., Mantese, F. D., Oliveira, R. T., Andrade, A. J. M., Dalsenter, P. R., & Langeloh, A. (2007). Pre- and postnatal toxicity of a commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Archives of Toxicology*, 81(9), 665–673.
- Fic, A., Žegura, B., Sollner Dolenc, M., Filipič, M., & Peterlin Mašič, L. (2013). Mutagenicity and DNA damage of bisphenol A and its structural analogues in HepG2 cells. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 64(2), 189–200. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-64-2013-2295>
- Forgacs, A. L., Ding, Q., Jaremba, R. G., Huhtaniemi, I. T., Rahman, N. A., & Zacharewski, T. R. (2012). BLTK1 murine Leydig cells: A novel steroidogenic model for evaluating the effects of reproductive and developmental toxicants. *Toxicological Sciences*, 127(2), 391–402. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs103>
- Giulioni, C., Maurizi, V., Castellani, D., Scarcella, S., Skrami, E., Balercia, G., & Galosi, A. B. (2022). The environmental and occupational influence of pesticides on male fertility: A systematic review of human studies. *Andrology*, 10(7), 1250–1271. <https://doi.org/10.1111/andr.13228>
- Hu, Y., Chiu, Y. H., Hauser, R., Chavarro, J., & Sun, Q. (2016). Overall and class-specific pesticide residue scores from fruits and vegetables. *Environment International*, 92–93, 294–300.
- Ješeta, M., Navrátilová, J., Franzová, K., Fialková, S., Kempisty, B., Ventruba, P., Žáková, J., & Crha, I. (2021). Overview of the Mechanisms of Action of Selected Bisphenols and Perfluoroalkyl Chemicals on the Male Reproductive Axes. *Frontiers in genetics*, 12, 692897. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.692897>
- Joensen, U. N., Bossi, R., Leffers, H., Jensen, A. A., Skakkebaek, N. E., & Jørgensen, N. (2009). Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality?. *Environmental health perspectives*, 117(6), 923–927. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800517>

- Johns, L. E., Cooper, G. S., Galizia, A., & Meeker, J. D. (2015). Exposure assessment issues in epidemiology studies of phthalates. *Environment International*, 85, 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.08.005>
- Johnson, K. J., Heger, N. E., & Boekelheide, K. (2012). Of mice and men (and rats): Phthalate-induced fetal testis endocrine disruption is species-dependent. *Toxicological Sciences*, 129(2), 235–248. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs206>
- Johnson, P. I., Koustas, E., Vesterinen, H. M., Sutton, P., Atchley, D. S., Kim, A. N., ... Woodruff, T. J. (2016). Application of the Navigation Guide systematic review methodology to the evidence for developmental and reproductive toxicity of triclosan. *Environment International*, 92–93, 716–728. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.03.009>
- Kabir, E. R., Rahman, M. S., & Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(1), 241–258. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>
- Kahn, L. G., Philippat, C., Nakayama, S. F., Slama, R., & Trasande, L. (2020). Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(8), 703–718. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30129-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30129-7)
- Komsky-Elbaz, A., & Roth, Z. (2017). Effect of atrazine and its metabolite DACT on bovine sperm quality. *Reproductive Toxicology*, 67, 15–25.
- Kumar, V., Chakraborty, A., Kural, M. R., & Roy, P. (2009). Alteration of testicular steroidogenesis and histopathology of reproductive system in male rats treated with triclosan. *Reproductive Toxicology*, 27(2), 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.01.005>
- Lahimer, M., Abou Diwan, M., Montjean, D., Cabry, R., Bach, V., Ajina, M., Ben Ali, H., Benkhalifa, M., & Khorsi-Cauet, H. (2023). Endocrine disrupting chemicals and male fertility: from physiological to molecular effects. *Frontiers in public health*, 11, 1232646. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1232646>
- Laws, M. J., Neff, A. M., Brehm, E., Warner, G. R., & Flaws, J. A. (2021). Endocrine disrupting chemicals and reproductive disorders in women, men, and animal models. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 92, 151–190. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2021.03.008>
- Lea, R. G., Byers, A. S., Sumner, R. N., Rhind, S. M., Zhang, Z., Freeman, S. L., Moxon, R., Richardson, H. M., Green, M., Craigon, J., & England, G. C. (2016). Environmental chemicals impact dog semen quality in vitro and may be associated with a temporal decline in sperm motility and increased cryptorchidism. *Scientific reports*, 6, 31281. <https://doi.org/10.1038/srep31281>

- Lehraiki, A., Messiaen, S., Bergès, R., Canivenc-Lavier, M. C., Auger, J., Habert, R., & Levacher, C. (2011). Antagonistic effects of low-dose vinclozolin and genistein on fetal germ cell development. *Reproductive Toxicology*, 31(4), 424–430.
- Marcoccia, D., Pellegrini, M., Fiocchetti, M., Lorenzetti, S., & Marino, M. (2017). Food components and contaminants as (anti)androgenic molecules. *Genes & nutrition*, 12, 6. <https://doi.org/10.1186/s12263-017-0555-5>
- Martenies, S. E., & Perry, M. J. (2013). Environmental and occupational pesticide exposure and human sperm parameters: A systematic review. *Toxicology*, 307, 66–73.
- Matsushima, A., Kakuta, Y., Teramoto, T., Koshiba, T., Liu, X., Okada, H., ... Morohashi, K. (2007). Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERR γ . *Journal of Biochemistry*, 142(4), 517–524. <https://doi.org/10.1093/jb/mvm158>
- Mínguez-Alarcón, L., & Gaskins, A. J. (2017). Female exposure to endocrine disrupting chemicals and fecundity: a review. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 29(4), 202–211. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000373>
- Mínguez-Alarcón, L., Gaskins, A. J., Meeker, J. D., Braun, J. M., & Chavarro, J. E. (2023). Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Fertility and sterility*, 120(6), 1138–1149. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.10.008>
- Mínguez-Alarcón, L., Hauser, R., & Gaskins, A. J. (2016). Effects of bisphenol A on male and couple reproductive health: A review. *Fertility and Sterility*, 106(4), 864–870. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1116>
- Monneret C. (2017). What is an endocrine disruptor?. *Comptes rendus biologies*, 340(9-10), 403–405. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2017.07.004>
- Montjean, D., Neyroud, A. S., Yefimova, M. G., Benkhalifa, M., Cabry, R., & Ravel, C. (2022). Impact of Endocrine Disruptors upon Non-Genetic Inheritance. *International journal of molecular sciences*, 23(6), 3350. <https://doi.org/10.3390/ijms23063350>
- Mutluay, D., Özbek, K. Ç., Tenekeci, G. Y., Güngör, Ş., Yakut, S., Denk, B., & Kara, A. (2025). Coenzyme Q10 protects against glyphosate-based herbicide-induced testicular and sperm toxicity by modulating Nrf2/Keap1/HO-1 and TLR4/NF- κ B pathways. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04724-5>
- Nishihama, Y., Toshima, H., Yoshinaga, J., Mizumoto, Y., Yoneyama, M., Nakajima, D., Shiraishi, H., & Tokuoka, S. (2017). Paraben exposure and semen quality

- of Japanese male partners of subfertile couples. *Environmental health and preventive medicine*, 22(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12199-017-0618-7>
- Pallotta, M. M., Barbato, V., Pinton, A., Acloque, H., Gualtieri, R., Talevi, R., ... De Felici, M. (2019). In vitro exposure to chlorpyrifos affects bovine sperm epigenetic gene methylation and fertilization ability. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 60(1), 85–95.
- Jurewicz, J., Radwan, M., Wielgomas, B., Sobala, W., Piskunowicz, M., Radwan, P., ... Hanke, W. (2015). Environmental exposure to pyrethroids and DNA damage in human sperm. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 61(1), 37–43.
- Piña-Guzmán, B., Solís-Heredia, M. J., & Quintanilla-Vega, B. (2005). Diazinon alters sperm chromatin structure in mice by phosphorylating nuclear protamines. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 202(2), 189–198.
- Presunto, M., Mariana, M., Lorigo, M., & Cairrao, E. (2023). The Effects of Bisphenol A on Human Male Infertility: A Review of Current Epidemiological Studies. *International journal of molecular sciences*, 24(15), 12417. <https://doi.org/10.3390/ijms241512417>
- Radke, E. G., Braun, J. M., Meeker, J. D., & Cooper, G. S. (2018). Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environment International*, 121, 764–793. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.029>
- Radwan, M., Jurewicz, J., Wielgomas, B., Piskunowicz, M., Sobala, W., Radwan, P., ... Hanke, W. (2015). Environmental exposure to pyrethroids and sperm aneuploidy. *Chemosphere*, 128, 42–48.
- Rehman, S., Usman, Z., Rehman, S., AlDraihem, M., Rehman, N., Rehman, I., & Ahmad, G. (2018). Endocrine disrupting chemicals and impact on male reproductive health. *Translational andrology and urology*, 7(3), 490–503. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.05.17>
- Rochester, J. R., & Bolden, A. L. (2015). Bisphenol S and F: A systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environmental Health Perspectives*, 123(7), 643–650. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>
- Sai, L., Li, X., Liu, Y., Guo, Q., Xie, L., Yu, G., ... Chen, Z. (2014). Effects of chlorpyrifos on reproductive toxicology of male rats. *Environmental Toxicology*, 29(10), 1083–1088.
- Salazar-Arredondo, E., de Jesús Solís-Heredia, M., Rojas-García, E., Hernández-Ochoa, I., & Quintanilla-Vega, B. (2008). Sperm chromatin alteration and DNA damage by methyl-parathion, chlorpyrifos and diazinon and their oxon metabolites in human spermatozoa. *Reproductive Toxicology*, 25(4), 455–460. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.04.004>

- Sharpe, R. M., & Skakkebaek, N. E. (2008). Testicular dysgenesis syndrome: Mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertility and Sterility*, 89(Suppl. 2), e33–e38. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.12.026>
- U.S. Environmental Protection Agency. (2019). *Pesticides*. <https://www.epa.gov/pesticides>
- Ullah, H., Jahan, S., Ain, Q. U., Shaheen, G., & Ahsan, N. (2016). Effect of bisphenol S exposure on male reproductive system of rats: A histological and biochemical study. *Chemosphere*, 152, 383–391. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.02.125>
- Vaithinathan, S., Saradha, B., & Mathur, P. P. (2008). Transient inhibitory effect of methoxychlor on testicular steroidogenesis in rats. *Archives of Toxicology*, 82(11), 833–839.
- Vandenberg, L. N., Hunt, P. A., & Gore, A. C. (2019). Endocrine disruptors and the future of toxicology testing—Lessons from CLARITY-BPA. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(6), 366–374. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0173-y>
- Vilela, J., Hartmann, A., Silva, E. F., Cardoso, T., Corcini, C. D., Varela-Junior, A. S., Martinez, P. E., & Colares, E. P. (2014). Sperm impairments in adult vesper mice (*Calomys laucha*) caused by in utero exposure to bisphenol A. *Andrologia*, 46(9), 971–978. <https://doi.org/10.1111/and.12182>
- Virant-Klun, I., Imamovic-Kumalic, S., & Pinter, B. (2022). From oxidative stress to male infertility: Review of the associations of endocrine-disrupting chemicals (bisphenols, phthalates, and parabens) with human semen quality. *Antioxidants*, 11(9), 1617. <https://doi.org/10.3390/antiox11091617>
- Wang, Y., Zhu, H., & Kannan, K. (2019). A review of biomonitoring of phthalate exposures. *Toxics*, 7(2), 21. <https://doi.org/10.3390/toxics7020021>
- Yuan, G., Ma, Y., Zeng, Y., Pan, H., Liu, P., Liu, Y., ... Lu, C. (2022). Associations between low-dose triclosan exposure and semen quality in a Chinese population. *Environmental Pollution*, 299, 118926. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.118926>
- Zhu, W., Zhang, H., Tong, C., Xie, C., Fan, G., Zhao, S., Yu, X., Tian, Y., & Zhang, J. (2016). Environmental Exposure to Triclosan and Semen Quality. *International journal of environmental research and public health*, 13(2), 224. <https://doi.org/10.3390/ijerph13020224>

BÖLÜM 80

Germanyumun Gıdalarda ve Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı: Bilimsel ve Mevzuatsal Değerlendirme

Handan Mert¹

¹ Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, ORCID:0000-0001-9827-7996

Giriş:

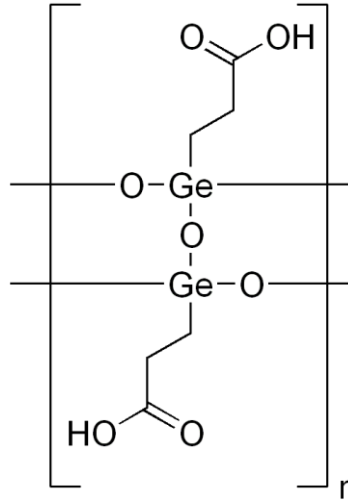
Germanyum, periyodik tabloda yarı metal (metalloid) sınıfında yer alan, doğada yaygın olarak bulunan ve çevresel kaynaklar aracılığıyla bazı gıdalarda iz düzeylerde saptanabilen bir elementtir. İnsan maruziyeti esas olarak doğal çevresel kaynaklar yoluyla gerçekleşmekte olup, normal beslenme koşullarında alınan miktarlar genellikle mikrogram düzeyiyle sınırlıdır. Bugüne kadar yapılan bilimsel değerlendirmelerde germanyumun insan beslenmesi açısından esansiyel bir element olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

1970’li ve 1980’li yıllarda, özellikle bazı organogermanyum bileşiklerinin bağışıklık sistemi, kanser ve genel sağlık üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği yönündeki iddialar doğrultusunda, bu elementin gıda takviyelerinde kullanımı gündeme gelmiştir. Bu dönemde germanyum içeren ürünler, çoğunlukla “doğal” ve “destekleyici” sağlık beyanlarıyla pazarlanmış; ancak söz konusu iddialar büyük ölçüde sınırlı deneysel verilere ve kontrolsüz gözlemlere dayanmıştır.

Zamanla, özellikle uzun süreli ve yüksek dozlu kullanımlara bağlı olarak bildirilen nefrotoksisite, nörotoksisite ve diğer ciddi advers etkilere ilişkin insan olgu raporlarının artması, germanyumun güvenliliğine yönelik önemli endişeleri gündeme getirmiştir. Bu gelişmeler, mevcut bilimsel belirsizliklerle birlikte, germanyumun gıda ve takviye edici gıdalarda kullanımının risk–yarar dengesinin yeniden değerlendirilmesine yol açmış ve düzenleyici kurumların bu maddeye yönelik yaklaşımlarını gözden geçirmelerine neden olmuştur.

1.Germanyumun Kimyasal Özellikleri

Germanyum (Ge), atom numarası 32 olup, hem metalik hem de ametalik özellikler göstermesi nedeniyle yarı metal olarak sınıflandırılmaktadır. Germanyum, 2 ve 4 değerlik durumlarında bulunur ve belirli bileşiklerden bahsedilmediği sürece, germanyum kelimesi iyonik germanyumu ifade eder ve inorganik ve organik bileşikler oluşturabilmekte; özellikle Bis(carboxyethyl germanium) sesquioxide (Ge-132) Şekil-1) gibi organik formlar, biyolojik sistemlerle etkileşime girebilmektedir. Bu kimyasal özellikler, germanyumun farmakolojik etkilere yatkın olmasına ve biyolojik sistemlerde beklenmeyen sonuçlar doğurmasına zemin hazırlamaktadır (Tao & Bolger, 1997).



Şekil- Bis(carboxyethyl germanium) sesquioxide (Ge-132)

2.Gıdalarda Doğal Olarak Bulunuşu ve Diyetle Alım

Germanyum; fasulye, domates suyu, ıstiridye, ton balığı ve sarımsak gibi bazı gıdalarda doğal olarak iz düzeylerde bulunabilmektedir. Ancak bu maruziyet, son derece düşük konsantrasyonlarla sınırlıdır ve beslenme açısından belirlenmiş bir gerekliliği ifade etmemektedir. Yapılan çalışmalar, germanyumun diyetle alımının genellikle çok düşük olduğunu ve takviye ürünlerdeki yüksek dozlarla kıyaslanamayacağını ortaya koymaktadır (EVM, 2003). Germanyumun insan metabolizmasında tanımlanmış bir biyolojik işlevi bulunmamaktadır ve bu nedenle beslenme açısından esansiyel bir mineral olarak kabul edilmemektedir. Avrupa Birliği ve Birleşik Krallık gibi düzenleyici otoriteler, germanyum için herhangi bir referans alım değeri (RA/NRV) veya üst güvenli alım düzeyi (UL) belirleyememiştir. Bu durum, germanyumun beslenme açısından gerekli olmadığını ve güvenli kullanım sınırlarının tanımlanamadığını göstermektedir (EVM, 2003).

3.Toksikolojik Özellikler:

Germanyum ve özellikle bazı organogermanyum bileşiklerinin (örn. Ge-132) uzun süreli kullanımının, insanlarda ciddi toksik etkilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Literatürde yer alan vaka raporları ve vaka serileri, kronik germanyum maruziyetinin başta nefrotoksisite olmak üzere nörotoksisite ve nöromusküler etkiler ile seyredebildiğini; bazı olgularda ise ölümle sonuçlanabildiğini göstermektedir (Tao & Bolger, 1997; Schauss, 1991).

Renal toksisite açısından bildirilen bulguların büyük bölümü, tübüler epitelde vakuoler dejenerasyon, tübülointerstisyel hasar ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile uyumludur. Olgu raporlarında proteinüri ve hematürinin her zaman belirgin olmadığı; kliniğin bazı hastalarda iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik ve kas

güçsüzlüğü gibi nonspesifik prodromal belirtilerle başlayarak zamanla ilerleyici renal yetmezliğe dönüştüğü bildirilmektedir (Schauss, 1991; COT, 2008).

Japonya'dan bildirilen olgu serilerinde, özellikle inorganik germanyum preparatlarının uzun süreli kullanımını takiben böbrek fonksiyonlarında bozulma, yaygın tübüler dejenerasyon ve interstisyel fibrozis gibi geri dönüşü zor patolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Bu olguların bir kısmında periferik nöropati ve miyopati gibi nöromusküler etkilerin de eşlik ettiği bildirilmiştir (Internal Medicine, 1991).

Deneysel çalışmalarda germanyum dioksit (GeO_2) maruziyetinin belirgin nefrotoksisteye yol açabildiği; Ge-132 gibi bazı organogermanyum bileşiklerinde ise böbrek dokusunda birikim saptanabilmekle birlikte, akut toksisite profilinin inorganik formlara kıyasla daha düşük olabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, kronik maruziyet ve yüksek doz senaryolarında organogermanyum bileşiklerinin de klinik açıdan anlamlı toksik risk oluşturabileceği vurgulanmaktadır (Sanai et al., 1991; ACNFP, 1991).

Bu bulgular çerçevesinde, germanyumun esansiyel bir element olmadığı, buna karşın kronik kullanımda dokularda birikme potansiyeli ve özellikle böbrek başta olmak üzere çeşitli organlarda kalıcı hasar riski nedeniyle toksikolojik açıdan kayda değer bir tehlike arz ettiği değerlendirilmektedir (Tao & Bolger, 1997; Ohri et al., 1993).

4.Risk Değerlendirmesi

Germanyum için güvenli bir alım eşiğinin (ADI/TDI) tanımlanamamış olması, bu elementin risk değerlendirmesini önemli ölçüde güçleştirmektedir. İnsanlarda bildirilen advers etkilere ilişkin veriler büyük ölçüde vaka raporları ve vaka serilerine dayanmakta olup, toksik etkilerin genellikle uzun süreli kullanım, kümülatif maruziyet ve bireysel duyarlılık ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ancak mevcut veriler, net ve güvenilir bir doz-yanıt ilişkisinin ortaya konmasına olanak sağlamamaktadır (Tao & Bolger, 1997; Schauss, 1991).

Takviye edici gıdalarda yer alan yüksek dozlu germanyum bileşikleri (örneğin kapsül başına yaklaşık 100 mg Ge-132 içeren ürünler) normal diyetle alınan germanyum miktarlarının (genellikle mikrogram düzeyi) çok üzerinde maruziyete yol açmaktadır. Bu durum, fizyolojik iz element düzeyleri ile terapötik iddialarla önerilen dozlar arasında birkaç büyüklük mertebesi fark oluşmasına neden olmakta ve güvenlilik açısından ciddi belirsizlikler doğurmaktadır (ACNFP, 1991; EVM, 2003).

Özellikle Japonya'dan bildirilen klinik olgular ve değerlendirmeler, kronik germanyum kullanımının tübülointerstisyel böbrek hasarı, ilerleyici renal yetmezlik ve bazı durumlarda geri dönüşü olmayan organ hasarı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, germanyum için güvenli bir maruziyet

düzeyinin tanımlanmasını daha da zorlaştırmaktadır (Okuda et al., 1991; Schauss, 1991).

Mevcut bilimsel belirsizlikler, bildirilen ciddi advers etkiler ve maruziyetin kontrol edilememesi nedeniyle, düzenleyici otoriteler germanyum için ihtiyatlılık ilkesini benimsemiştir. Bu kapsamda, çeşitli ülkelerde germanyumun gıda ve takviye edici gıdalarda kullanımına yönelik kısıtlama getirilmiş, ruhsat verilmemiş veya fiili yasaklama yoluna gidilmiştir (ACNFP, 1991; EVM, 2003; FDA, 2023).

5. Mevzuattaki Yeri ve Düzenleyici Yaklaşımlar:

Germanyum, ulusal ve uluslararası mevzuatlarda takviye edici gıdalarda kullanımına izin verilen mineral maddeler arasında yer almamaktadır. Avrupa Birliği'nde germanyum, 2002/46/EC sayılı Direktif kapsamında izin verilen vitamin ve mineral maddeler listesine dâhil edilmemiştir. Bu yaklaşımın temelinde, germanyumun insan beslenmesi açısından esansiyel bir mineral olarak kabul edilmemesi, fizyolojik bir gerekliliğinin bilimsel olarak ortaya konamaması ve takviye edici gıdalarda güvenli kullanımını destekleyen yeterli verinin bulunmaması yer almaktadır.

Birleşik Krallık'ta Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) tarafından yayımlanan Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals raporunda (2003), germanyum gibi bazı elementler için yeterli bilimsel kanıt bulunmadığı, bu nedenle üst güvenli alım düzeyinin (UL) belirlenemediği ifade edilmiştir. Bu durum, germanyumun beslenme amaçlı kullanımına ilişkin belirsizlikleri ve potansiyel riskleri açıkça ortaya koymaktadır. Birleşik Krallık'ta Sağlık Bakanlığı'na yöneltilen ve germanyum içeren ürünlerin AIDS hastalığında kullanılıp kullanılamayacağına ilişkin parlamenter bir soruya verilen resmi yanıtta, germanyumun herhangi bir hastalığın tedavisinde yasal olarak kullanılmadığı açıkça belirtilmiştir. Yanıtta, germanyum içeren besin takviyelerinin sağlık mağazalarında, eczanelerde ve posta yoluyla satışa sunulduğu; üreticiler tarafından desteklenen broşür ve makalelerde bu ürünlerin bağışıklık yanıtını iyileştirdiği de dâhil olmak üzere çeşitli potansiyel sağlık yararlarının iddia veya ima edildiği ifade edilmiştir. Bununla birlikte, Sağlık Bakanlığı germanyumun insan sağlığı açısından faydalı olduğuna dair herhangi bir bilimsel kanıt bulunmadığını vurgulamış; ayrıca Japonya'dan bildirilen toksikolojik raporların, germanyumun besin takviyesi olarak alındığında zararlı olabileceğini, özellikle ciddi sağlık riskleri taşıdığını ortaya koyduğunu belirtmiştir. Bu gerekçeler doğrultusunda Sağlık Bakanlığı, germanyum içeren besin takviyelerinin satışının ve tüketiminin durdurulmasını tavsiye ettiğini bildirmiştir (UK Parliament, Hansard, House of Commons, 31 October 1989).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), germanyumu insan beslenmesi açısından esansiyel olmayan bir iz element olarak değerlendirmekte ve özellikle inorganik germanyumun takviye edici gıdalarda

kullanımının insan sağığı için potansiyel tehlike oluşturduğunu belirtmektedir. FDA değerlendirmelerinde, germanyum bileşiklerinin kronik kullanımının, önerilen düzeylerde dahi, nefrotoksisite, nörotoksisite ve ölümle sonuçlanan vakalar ile ilişkilendirildiğı bildirilmektedir. Bu nedenle germanyum içeren ürünler, Federal Food, Drug, and Cosmetic Act'in 402(a)(1) maddesi kapsamında “zehirli veya zararlı bir madde içermesi nedeniyle sağığı zararlı olabilecek ürün” olarak kabul edilmekte ve Section 801(a)(3) uyarınca ülkeye girişten men edilmektedir (FDA, 1938, as amended; FDA, 2023).

Meksika mevzuatında ise, takviye edici gıdaların bileşimine ilişkin düzenlemelerde germanyum, sağık açısından risk oluşturduğu bilinen maddeler arasında sayılmakta ve bu nedenle yasaklanmaktadır. Ayrıca yeterli bilimsel güvenlik verisi bulunmayan veya sağık riski oluşturma potansiyeli taşıyan maddelerin kullanılması durumunda, ürünlerin işlenmesi ve ithalatının ancak bu bileşenlerin güvenilirliğinin yetkili otoriteler nezdinde bilimsel olarak kanıtlanması hâlinde mümkün olacağı hükme bağlanmıştır ((Secretaría de Salud, NOM, Meksika)

Bu düzenleyici yaklaşımlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde, germanyumun takviye edici gıdalarda kullanımının yasaklanmasının veya ciddi şekilde kısıtlanmasının, bilimsel risk değerlendirmelerine dayanan ve tüketici sağığını korumayı amaçlayan ihtiyatlılık ilkesi ile uyumlu olduğu görölmektedir.

6. Genel Değerlendirme ve Sonuç:

Germanyumun bazı gıdalarda doğal olarak iz düzeylerde bulunması, bu elementin gıda veya takviye edici gıdalarda bilinçli ve amaçlı kullanımını haklı kılmamaktadır. Mevcut bilimsel veriler, germanyumun beslenme açısından esansiyel bir element olmadığını ve insanlar için güvenli bir alım sınırının (ADI/TDI) tanımlanamadığını ortaya koymaktadır. Özellikle kronik maruziyet durumlarında ciddi toksik etkilere yol açabildiğinin bildirilmiş olması, bu elemente ilişkin risk değerlendirmelerinde önemli belirsizlikler bulunduğunu göstermektedir.

Buna ek olarak, germanyum içeren ürünlerin sıklıkla “doğal”, “bağıışıklık güçlendirici” veya “detoksifiye edici” gibi bilimsel dayanağı sınırlı sağık iddialarıyla pazarlanması, tüketicilerin farkında olmadan yüksek ve kontrolsüz maruziyete maruz kalmasına neden olabilmektedir. Bu ürünlerde germanyumun kimyasal formu, gerçek dozu ve kullanım süresine ilişkin bilgilerin çoğu zaman yeterince açık sunulmaması, özellikle uzun süreli kullanımda toksik etkilerin ortaya çıkma riskini artırmaktadır. Bu nedenlerle, germanyumun gıda ve takviye edici gıdalarda kullanımına yönelik düzenleyici kısıtlamalar, hem toksikolojik risklerin yönetilmesi hem de tüketicinin yanıltıcı sağık beyanlarına karşı korunması açısından, ihtiyatlılık ilkesine dayanan gerekli ve orantılı bir halk sağığı yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir.

Kaynakça:

- Advisory Committee on Novel Foods and Processes (ACNFP). (1991). *Report on the safety of germanium compounds used in food supplements*. London: Ministry of Agriculture, Fisheries and Food.
- Expert Group on Vitamins and Minerals. (2003). Safe upper levels for vitamins and minerals. UK Food Standards Agency. <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/vitmin2003.pdf>
- <https://salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rcsps.html>
- Sanai, T., Okuda, S., Onoyama, K., & Fujishima, M. (1991). Chronic tubulointerstitial changes induced by germanium dioxide in the rat kidney. *Nephron*, 59(4), 601–606.
- Schauss, A. G. (1991). Nephrotoxicity and neurotoxicity in humans from organogermanium compounds and germanium dioxide. *Biological Trace Element Research*, 29(3), 267–280.
- Secretaría de Salud. (t.y.). *Regulación de suplementos y productos para la salud* [Norma Oficial Mexicana]. Gobierno de México. <https://salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rcsps.html>
- Ohri, L. K., et al. (1993). Germanium use and associated adverse effects: A review of human case reports. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 31(4), 593–601.
- Tao, S. H., & Bolger, P. M. (1997). Hazard assessment of germanium supplements. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 25(3), 211–219. <https://doi.org/10.1006/rtp.1997.1091> U.S. Food and Drug Administration. (1938, as amended). Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Sections 402(a)(1) and 801(a)(3). <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>
- UK Parliament. (1989, October 31). *Germanium* (House of Commons Debates). Hansard. https://hansard.parliament.uk/commons/1989-10-31/debates/ac6a894f-bfc5-41b2-91e9-e225eb1f63bf/Germanium?utm_source
- U.S. Food and Drug Administration. (1938, as amended). *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Sections 402(a)(1) and 801(a)(3)*.
- U.S. Food and Drug Administration. (2023). Import Alert 54-09: Detention without physical examination of germanium products. https://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_139.html

BÖLÜM 81

Çocuk Diş Hekimliğinde Kullanılan Biyoaktif Materyaller

Ceylan Çağıl Ertuğrul¹

¹ Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği AD.
Denizli, Türkiye, ORCID: 0000-0002-8860-4815

GİRİŞ

Biyoaktivite, basitçe ifade etmek gerekirse, bir dental materyalin yalnızca pasif bir dolgu maddesi olarak görev yapmak yerine çevresindeki dokularla aktif olarak etkileşime girme yeteneğini ifade eder. Sadece form ve fonksiyonu geri kazandıran geleneksel inert materyallerin aksine, biyoaktif materyaller iyileşmeyi uyarabilir, dentin oluşumunu destekleyebilir ve diş dokularıyla kimyasal olarak bağlanabilir (Zafar ve ark, 2020; Primus ve ark, 2019).

Bu derlemede biyoaktif materyallerin çocuk diş hekimliğinde restorasyon materyali olarak ve pediatrik endodontik tedavilerde kullanım alanlarından bahsedilecektir.

1. Biyoaktif Materyallerin Pediatrik Restorasyon Materyali olarak Kullanımı

Pediatrik restoratif diş hekimliğinde kullanılabilecek çeşitli materyaller mevcuttur; bunlar arasında rezin kompozitler, cam iyonomer simanlar (CİS), rezin modifiye cam iyonomer simanlar (RMCİS), kompomerler (poliasit modifiye kompozit rezin) ve biyoaktif materyaller yer almaktadır (Finucane 2019; AAPD 2023). (2. kaynak)

Materyal seçimi yapılırken diş hekimi, çocuğun çürük riski ve aktivitesini, çürüğün kapsamını ve derinliğini, hastanın yaşını ve mevcut dental materyallerin ideal özelliklerini analiz etmelidir. Aranacak özellikler şunlardır: biyoyoumluluk, klinik uygulamada kullanım kolaylığı, diş dokusuna (mine ve dentin) adezyon, yeterli fizikokimyasal özellikler, uzun ömürlülük, anti-çürük etkisi, maliyet etkinliği ve iyi estetik özellikler (Finucane 2019)

Biyoaktif restoratif materyaller, ağız ortamındaki dinamik davranışlarıyla tanımlanan ve yakın zamanda kullanıma sunulmuş bir diş hekimliği materyalleri grubudur. Bu materyaller, tükürük pH'ı kritik değer olan 5,5'in altına düştüğünde iyonlar (genellikle kalsiyum, florür veya fosfat) ile birlikte antibakteriyel monomerler ve gümüş ya da stronsiyum gibi diğer partikülleri salarak etki gösterir. Bu özellik, demineralizasyon sürecini dengelemeye yardımcı olur, dokuların remineralizasyonunu uyarır ve sekonder çürüklerin gelişimini kontrol altına alarak, özellikle çürük riski yüksek bireylerde restorasyonların ömrünü uzatır (Melo ve ark, 2022; AAPD, 2023).

Biyoaktif restoratif materyaller arasında biyoaktif kompozitler, cam iyonomer simanlar ve adeziv ajanlar bulunmaktadır. Biyoaktif restoratif materyaller, hem süt hem de daimi dişlerde doku remineralizasyonu amacıyla kullanılabilir. Biyoaktif kompozitler daimi dişler için tercih edilirken, rezin modifiye cam iyonomer simanlar sekonder çürüklerin kontrolünde süt dişlerinde daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Pinto ve ark, 2023).

1.1.Giomer teknolojisi olarak bilinen ve S-PRG (önceden reaksiyona girmiş cam iyonomer) dolguya sahip materyaller

Giomer teknolojisi olarak bilinen ve S-PRG (önceden reaksiyona girmiş cam iyonomer) dolguya sahip materyaller, çoklu iyon salımı ve biyoaktif etkiler açısından süreklilik sağlarlar (Shimazu ve ark, 2011).

S-PRG dolgu, üç katmanlı ince cam partikülü yapısına sahip çok işlevli bir camdır (floro-boro-aluminosilikat cam). Dış katmanda silika cam kaplama, ardından önceden reaksiyona girmiş cam iyonomer fazı ve cam çekirdek bulunur. Cam çekirdek, poliakrilik asit çözeltisi ile reaksiyona girerek çok işlevli cam çekirdeğinin yüzeyinde stabilize edilmiş bir cam iyonomer fazı oluşturur (Imazato ve ark, 2023). Bu asit-baz reaksiyonu, önceden oluşturulmuş stabil cam iyonomer fazının bir depo olarak işlev görmesini ve altı iyonu (sodyum $[Na^+]$, flor $[F^-]$, stronsiyum $[Sr^{2+}]$, borat $[BO_3^{3-}]$, alüminyum $[Al^{3+}]$ ve silikat $[SiO_3^{2-}]$) tutup salmasını sağlar.

Bu çoklu iyon salımı ve yeniden yükleme, çevredeki diş yapısını bakteriyel kaynaklı asidik demineralizasyona karşı korur, Giomer yüzeyinde bakteri yapışmasını ve plak oluşumunu baskılar ve çoklu iyon değişimi yoluyla mine takviyesi sağlayarak diş yapısını güçlendirir. Klinik olarak, bu özellik ağız içi asiditesinin nötral pH aralığına ayarlanarak nötralize edilmesini sağlar (Kaga ve ark, 2014), böylece sekonder çürük oluşumunu önlemeye ve postoperatif hassasiyeti azaltmaya yardımcı olur (Itota ve ark, 2004; Gordan ve ark, 2014).

Gordan ve ark. (2014), Giomer teknolojisi kullanılan kalıcı posterior diş restorasyonlarının, 1, 2, 4, 8 ve 13 yıllık kontrollerde uzun süreli başarılı sonuçlar koruduğunu bildirmiştir.

Giomer gibi biyoaktif ürünler, pediatrik diş hekimliğinde hem restoratif hem de önleyici tedavilerde uygun klinik performans göstermektedir. Ancak, diş müdahalesi sırasında nem kontrolünün yetersiz olduğu durumlar gibi bazı koşullarda, bu materyallerin tutunma sürekliliği açısından sınırlamaları olabilir. Buna karşın ister rezin kompozitler, ister sealantlar veya vernikler olarak kullanılsın çürük lezyonlarının ilerlemesini kontrol etmede etkili olduğu kanıtlanmıştır (Manente ve ark, 2025). Ayrıca, klinik süreyi optimize etme ve tatmin edici estetik sonuçlar sağlama gibi avantajlar sunar. Çocuk diş hekimliğinde bu materyallerin fonksiyonel başarısını ve uzun dönem klinik uygulanabilirliğini daha iyi değerlendirmek için, uzun takip süreli standartlaştırılmış klinik çalışmalar önerilmektedir.

1.2. Biodentine

Biodentine, trikalsiyum silikat, kalsiyum karbonat ve zirkonyum oksit içeren, iyi bilinen bir biyosilikat simandır. Vital pulpa tedavilerindeki uygulamaları ve pedodontide restoratif bir materyal olarak kullanımı sayesinde popülerlik kazanmıştır (Guagnano ve ark, 2021).

Biodentine, bir toz ve bir sıvı bileşenden oluşur. Toz kısmı esas olarak trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat ve kalsiyum karbonat içerir. Zirkonyum dioksit ise radyopak bir kontrast maddesi olarak görev yapar. Sıvı kısmı, sertleşme reaksiyonunu hızlandırıcı ve su azaltıcı ajan olarak kullanılan kalsiyum klorür ile, polikarboksilat karışımı içeren sulu bir çözeltiden oluşur. Karıştırma işlemi, 4000–4200 rpm hızda 30 saniye boyunca bir amalgamatör kullanılarak gerçekleştirilir. Materyalin sertleşme süresi 12–13 dakika olup, bu süre MTA’ya kıyasla belirgin şekilde daha kısadır. Karıştırma tamamlandıktan sonra Biodentine, uygun diş hekimliği aletleri kullanılarak ilgili diş dokusuna gecikmeden uygulanmalıdır. İlave dental işlemlere geçmeden önce Biodentine’in tamamen sertleşmesi için yeterli süre tanınmalıdır (Rajasekharan ve ark, 2014).

Biodentine, çok yönlü ve biyoaktif bir dental materyal olup başlıca kullanım alanlarından biri, kavite preparasyonları sırasında açığa çıkan pulpayı kapatmak ve korumak amacıyla uygulanan pulpa örtülemesidir; bu sayede dentin köprüsü oluşumu teşvik edilir ve pulpa iyileşmesi desteklenir. Ayrıca Biodentine, dentine bağlanabilme özelliği ve hasarlı diş yapılarının restorasyonunu kolaylaştırması nedeniyle çatlaklar ve kırıklar gibi dentin defektlerinin onarımında etkili bir materyal olarak kullanılır. Dentin replasman materyali olarak, doğal dentinin zarar gördüğü durumlarda dayanıklı ve biyoyumlu bir alternatif sunar. Biodentine, restoratif materyallerin altında kaide veya liner olarak da kullanılmakta olup, diş dokusunun korunmasına ve desteklenmesine katkı sağlar. Buna ek olarak, güvenilir bir geçici dolgu materyali olarak görev yapar ve posterior restorasyonlarda da etkinlik göstererek modern diş hekimliğinde çok yönlü kullanım potansiyelini ortaya koyar (Martens ve ark, 2015; Guagnano ve ark, 2021; Igna, 2021)

Avantajları:

Hızlı sertleşme süresi: Biodentine®, nispeten hızlı sertleşir. Bu özellik, özellikle genç ve çoğu zaman kooperasyonu sınırlı olan hastaların tedavisinde avantaj sağlayarak, klinik işlem süresini ve hasta rahatsızlığını azaltır.

Biyoaktivite: Materyalin biyoaktif özellikleri, remineralizasyonu ve dentin köprüsü oluşumunu teşvik ederek pulpa vitalitesinin korunmasına katkıda bulunur.

Biyoyumluluk: Biodentine, diş dokularıyla mükemmel biyoyumluluk gösterir ve istenmeyen reaksiyon riskini azaltır. (Firoozi ve ark, 2022)

Dezavantajları:

Sınırlı renk seçenekleri: Biodentine, sınırlı sayıda renk seçeneğiyle sunulmaktadır. Bu durum, özellikle anterior dişlerde estetik restorasyonların elde edilmesini zorlaştırabilir.

Maliyet: Bazı geleneksel dental materyallere kıyasla daha pahalıdır ve bu durum, yaygın kullanımını olumsuz etkileyebilir.

1.3. Activa BioACTIVE

Activa, rezin modifiye cam iyonomer simanı (RMCİS), amorf kalsiyum fosfat (ACP) ve florür gibi biyoaktif doldurucularla birleştiren biyoaktif bir dental materyaldir. Kalsiyum, fosfat ve florür iyonları salarak remineralizasyonu destekler ve çürüğe karşı direnci artırır. Bu materyal; kalsiyum (Ca^{2+}), fosfat (PO_4^{3-}) ve florür (F^-) iyonlarının yüksek salınım ve yeniden yüklenme kapasitesine sahip biyoaktif iyonik rezin matrisi içerir. Resin yapısı sayesinde dayanıklı ve esnektir; ayrıca yüksek florür salınımına ek olarak doğal dişlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini taklit eden reaktif cam iyonomer doldurucular içerir (Skallevold ve ark, 2019; Lardani ve ark, 2022).

Suyu itmeye ve pasif bir rol üstlenmeye yönelik hidrofobik özellikler gösteren geleneksel materyallerin aksine, Activa ağız ortamıyla aktif etkileşim kuran, neme dost bir materyal olarak öne çıkar. Bu özgün materyal, çevresel koşullardaki değişimlere yanıt verecek şekilde dinamik olarak tasarlanmıştır. Özellikle Activa, kısmen su bazlı bileşenlerden oluşur ya da önemli ölçüde su taşıma veya depolama kapasitesine sahiptir. Bu ayırt edici özellik, materyalin dinamik bir davranış sergilemesini sağlayarak onu geleneksel, statik alternatiflerden ayırır. Activa özellikle süt molar dişlerde sınıf I ve sınıf II çürüklerin restorasyonunda birçok endikasyona sahiptir (Skallevold ve ark, 2019; Lardani ve ark, 2022).

Avantajlar:

- Biyoaktivite ve remineralizasyon: Activa, doğal remineralizasyonu destekleyen iyonlar salgılar; bu durum sekonder çürük riskini azaltabilir ve restorasyonların uzun dönem başarısını artırabilir.

- Adezyon: Diş dokusuna güçlü bir bağlanma sağlar; böylece mikrosızıntı ve sekonder çürük oluşma olasılığı azalır.

- Florür salınımı: Activa'nın sürekli florür salınımı, çürüklerin önlenmesine yardımcı olur ve diş yapısının daha da güçlenmesini destekler.

Dezavantajlar:

- Aşınma direnci: Bazı çalışmalar, Activa'nın diğer restoratif materyallere kıyasla daha düşük aşınma direnci gösterebileceğini ve bunun özellikle yüksek oklüzal yük alan bölgelerde uzun ömürlülüğü etkileyebileceğini bildirmiştir.

Cannavo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Activa BioACTIVE restoratif materyalinin bağlayıcı ajan kullanılmaksızın dahi, bağlayıcı ajanla yerleştirilen geleneksel kompozit rezinlerle karşılaştırıldığında olumlu sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgu, bağlayıcı ajan olmaksızın da Activa

BioACTIVE restoratif materyalinin etkin olabileceğini ortaya koymakta ve diş hekimliği restoratif uygulamaları açısından dikkat çekici bir bakış açısı sunmaktadır (Cannavo ve ark, 2014).

1.4. NovaMin Bazlı Biyosilikat Simanlar

NovaMin, kalsiyum, sodyum, fosfor ve silika içeren, patenti alınmış biyoaktif bir materyaldir. NovaMin bazlı simanlar, pedodontide direkt pulpa örtülmesi ve küçük boyutlu restorasyonlarda kullanılmaktadır.

Avantajlar:

- Biyoaktivite: NovaMin, remineralizasyonu ve dentin köprüsü oluşumunu destekleyen iyonlar salarak pulpa vitalitesinin korunmasına yardımcı olur ve pulpa ekspozisyonuna bağlı komplikasyon riskini azaltır.
- Biyouyumluluk: Pulpa ve çevre dokular tarafından iyi tolere edilir; inflamatuvar yanıt oluşma olasılığını azaltır.

Dezavantajlar:

- Manipülasyon özellikleri: NovaMin bazlı simanlar, geleneksel dental materyallere kıyasla farklı kullanım özelliklerine sahip olabilir ve klinik tekniklerde uyarlama gerektirebilir.
- Sınırlı klinik veri: Umut verici sonuçlara rağmen, pedodontik hastalarda NovaMin bazlı simanlara ilişkin uzun dönem klinik veriler halen sınırlıdır; etkinlik ve dayanıklılığın ortaya konması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (Shihabi ve ark, 2021).

1.5. Cention N

Yeni bir restoratif materyal olan Cention N (CN, Ivoclar Vivadent; Şanghay, Çin), alkazitler grubuna ait olup Ekim 2016'da tanıtılmıştır. Diş renginde estetik, çift fazlı sertleşme reaksiyonu, düşük teknik hassasiyet ve yüksek eğilme dayanımı (100 MPa'dan fazla) sunması nedeniyle, stres taşıyan posterior bölgelerde kullanıma uygun kabul edilmektedir (Choudhury ve ark, 2018).

CN, remineralizasyonu destekleyen flor ve kalsiyum iyonları salar. %11'lik translüsensi, üstün estetik sağlar ve patentli alkali doldurucular (Isofiller'lar) asit atakları sırasında pH'ı düzenleyen hidroksit iyonları salarak demineralizasyonu önler. Bu doldurucular aynı zamanda stresi azaltarak büzülmeyi düşürür. Azalan büzülme, kompozitlere kıyasla CN'de daha az mikrosızıntıya yol açar. CN'de bulunan stabil ve etkili kendiliğinden sertleşme başlatıcı, metakrilat monomerlerinin çapraz bağlanması sayesinde yüksek polimerizasyon derecesi sağlar. Başlatıcı sistemi hem kimyasal sertleşmeye hem de ışıkla sertleşmeye olanak tanır; bu durum çift kür olarak adlandırılır.

Tiskaya ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, potansiyel olarak biyoaktif iki kompozitin -**Cention N (CN)** ve **Activa (ACT)** - iyon salımı, pH değişimleri

ve apatit oluşturma yetenekleri değerlendirilmiştir. CN'nin, klinik olarak gözlenen düşük sekonder çürük insidansını açıklayabilecek biyoaktif özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir (Tiskaya ve ark, 2019).

Yakın zamanda yapılmış bir klinik araştırmada Paslanmaz Çelik Kron (PÇK) veya CN ile restore edilen pulpotomize dişlerin klinik ve radyografik başarıları, çalışma sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Kaur ve ark, 2023).

Bir başka araştırmada ise CN ile CİS restorasyonlarının klinik başarıları 9 ay süre ile takip edilmiştir. Araştırmanın sonucunda; her iki restorasyon grubunda da marjinal renklenme, marjinal bütünlükte bozulma veya yüzey pürüzlülüğü saptanmamıştır. Ayrıca, her iki gruptaki restorasyonların hiçbirinde 3, 6 ve 9 aylık takip süresi sonunda sekonder çürük oluşumu görülmemiştir. Cention N restorasyonları, 9 aylık süre boyunca tatmin edici performans sergilemiştir. Bu nedenle, süt molar dişlerin restorasyonunda klinik olarak uygun bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Diş renginde restorasyonlara olan talep göz önüne alındığında, bu materyalin yüksek kaliteli, öngörülebilir ve daha az zaman alan restorasyonlar sunabilme özelliği vurgulanmıştır (Arora ve ark, 2022).

2. Biyoaktif Materyallerin Pediatrik Endodontide Kullanımı

Pediatrik endodonti, tedaviyi kolaylaştırmak, diş canlılığını korumak ve büyüme çağındaki çocukların özel gereksinimlerini karşılamak amacıyla biyolojik olarak aktif materyallerin kullanımına giderek daha fazla odaklanmaktadır. Bu materyallerin, pulpa ve periapikal dokuların tedavisini desteklediği, dentin oluşumunu teşvik ettiği ve açık apeksli dişlerde kök gelişiminin devamını sağladığı gösterilmiştir (Walsh ve ark, 2018).

Biyoaktif materyaller dokularla kimyasal bağlar oluşturabilir ve kök hücreler, osteoblastlar ve fibroblastlar üzerinde olumlu etkiler gösterebilir (Nadgouda ve ark, 2024).

Pediatrik endodontide biyoaktif materyallerin kullanımı 1990'lı yıllarda başlamış ve endodontik materyal biliminde önemli bir ilerlemeyi temsil etmiştir (Zafar ve ark, 2019). MTA'nın ortaya çıkışı bir dönüm noktası olmuştur; üstün sızdırmazlık özelliği, biyouyumluluğu ve sert doku oluşumunu teşvik etme yeteneği sayesinde birçok pediatrik işlem için endike hale gelmiştir (Primus ve ark, 2020).

Ancak MTA'nın diş renklenmesine neden olması ve uzun sertleşme süresi gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle, biyoaktiviteyi korurken bu olumsuzlukları gidermek amacıyla Biodentine, BioAggregate ve Kalsiyumdan Zengin Karışım (Calcium-Enriched Mixture-CEM) gibi diğer materyaller geliştirilmiştir (Primus ve ark, 2020). Bu materyaller, doğrudan ve dolaylı pulpa örtülmesi, pulpotomi, perforasyonların onarımı, apeksogenezis ve apeksifikasyon

gibi kritik pediatrik endodontik tedavilerde kullanılmaktadır (Primus ve ark, 2020).

2.1. Mineral Trioksit Agregad (MTA)

Üstün fiziksel ve biyolojik özelliklere sahip birinci nesil biyoaktif bir materyal olan MTA, endodontik tedavilerin çoğunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek sızdırmazlık kapasitesi, düşük çözünürlük ve güçlü biyoaktivitesi sayesinde; vital pulpa tedavileri, perforasyon onarımı, apeksifikasyon, kök ucu dolguları ve rejeneratif endodonti gibi birçok alanda kullanım imkânı bulmaktadır (Parirokh ve Torabinejad 2010).

MTA doku sıvılarıyla temas ettiğinde, materyal-doku ara yüzeyinde hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu kolaylaştırır; bu durum, rejenerasyon ve iyileşme için gerekli olan kalsifiye bariyerin gelişimini uyarır (Parirokh ve Torabinejad 2010).

Bu temel avantajlarına rağmen MTA'nın bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Materyalin nispeten uzun sertleşme süresi, klinik uygulamaları zorlaştırabilmektedir. Ayrıca yüksek maliyeti ve özellikle estetik açıdan hassas bölgelerde diş renklenmesine yol açabilme potansiyeli, belirli klinik durumlarda kullanımını sınırlandırmaktadır (Parirokh ve Torabinejad 2010). Daha yeni MTA esaslı materyallerin geliştirilmesinden önce, klinisyenler bu dezavantajları geçici stratejilerle yönetmeye çalışmışlardır. Estetik bölgelerde görülen renklenme, bazen MTA'nın üzerine rezin modifiye cam iyonomer gibi koruyucu bir astar yerleştirilerek azaltılmaya çalışılmıştır. Uzun sertleşme süresini telafi etmek amacıyla ise, nemli bir pamuk pelet yerleştirilip restorasyonun bir sonraki randevuda tamamlandığı iki seanslı bir yaklaşım sıklıkla benimsenmiştir.

Yeni geliştirilen MTA esaslı materyaller, orijinal MTA'nın istenen özelliklerini korumayı hedeflerken; kullanım kolaylığını artırmayı, renklenme ve gecikmiş sertleşme süresi gibi dezavantajları azaltmayı amaçlamış ve böylece güncel endodontide kullanım alanını genişletmiştir (Parirokh ve Torabinejad 2010; Torabinejad ve ark, 2018).

Son yıllarda NeoMTA Plus (Avalon Biomed, Brasseler, ABD) ve NeoPUTTY (Avalon Biomed, Brasseler, ABD) gibi yeni biyoaktif kalsiyum silikat esaslı simanlar geliştirilmiştir. Bu materyaller, süt molar dişlerde yapılan pulpotomi işlemlerine yönelik randomize çalışmalarda, 12 aylık takip süresinde %100 klinik ve yaklaşık %97 radyografik başarı oranları göstererek son derece yüksek başarı elde etmiştir. Ayrıca bu materyaller, daha az diş renklenmesi, yüksek sitouyumluluk ve iyileşmeyi destekleyen elverişli kalsiyum fosfat birikimi gibi olumlu özellikler sergilemektedir (Alsanouni ve Bawazir, 2019).

Olgunlaşmamış daimi dişlerde sıklıkla görülen, açık apeksli nekrotik pulpa durumlarında MTA, tutarlı bir apikal bariyer oluşturmak amacıyla

apeksifikasyon tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (Parirokh ve Torabinejad 2010; Torabinejad ve ark, 2018).

MTA, ayrıca olgunlaşmamış dişlerde doku rejenerasyonunu kolaylaştırmak için kan pıhtısı veya biyomateriyal matriksin üzerinde koruyucu bir iskele görevi görerek genç daimi dişlerin rejeneratif endodontik tedavilerinde de büyük önem taşımaktadır (Torabinejad ve ark, 2018).

Perforasyonları onarma kapasitesi, MTA'yı pediatrik dişlerde görülen iyatrojenik veya patolojik perforasyon vakaları için de ideal bir materyal haline getirmektedir (Parirokh ve Torabinejad 2010; Torabinejad ve ark, 2018).

Belirgin avantajlarına rağmen, MTA'nın pediatrik endodontide uzun dönem etkinliğini belirlemek ve yeni ajanlarla karşılaştırmak amacıyla daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.Biodentine

Biodentine, özellikle pediatrik endodontide, MTA gibi geleneksel materyallere alternatif olarak geliştirilmiş nispeten yeni bir kalsiyum silikat esaslı materyaldir. Avantajlı fiziksel ve biyolojik özellikleri sayesinde öne çıkmaktadır (Malkondu ve ark, 2014). Daha kısa sertleşme süresi, diş renklenmesi riskinin daha düşük olması, daha ince partikül boyutu sayesinde daha iyi kullanım özellikleri göstermesi ve uygun maliyeti MTA'ya kıyasla önemli üstünlüklerindendir (Malkondu ve ark, 2014).

Biodentine'in dentin rejenerasyonunu ve pulpa canlılığını artırdığı gösterilmiştir; bu özellikler, gelişimini sürdüren daimi dişlerin ve süt dişlerinin pulpal tedavisinde büyük önem taşımaktadır (Rajasekharan ve ark, 2014). Çok yönlü bir materyal olup, doğrudan pulpa örtülmesi, pulpotomi, kök perforasyonlarının onarımı, apeksifikasyon ve retrograd dolgu tedavilerinde kullanılabilir (Rajasekharan ve ark, 2018).

2.3. TheraCal LC

TheraCal LC, çocuk diş hekimliğinde direkt ve indirekt pulpa örtülmesinde kullanılan, ışıkla sertleşen, rezin modifiye kalsiyum silikat simanıdır (Wassel ve ark, 2023).

TheraCal LC, sertleşmesini hidrasyon sürecine dayandıran hidrolik bir silikat materyali olarak tanımlanmaktadır. Hidrasyon, hidrofilik simanların katılaşmasından sorumlu kimyasal reaksiyon olup, materyalin suyla temas etmesiyle başlar. TheraCal LC'nin iç yapısında hidrasyon için gerekli suyu içermediği; bunun yerine, materyal içindeki difüzyon yoluyla çevreden absorbe edilen suya bağımlı olduğu dikkat çekmektedir. Bu nedenle üretici firma, optimal sertleşme koşullarının sağlanabilmesi için materyalin nemli dentin üzerine yerleştirilmesini önermektedir. Bir çalışmada, pulpa–dentin kompleksinden TheraCal LC'ye olan nem difüzyonunun sınırlı olması nedeniyle materyalin tam

olmayan bir hidrasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgular, hem üretici önerileri hem de bilimsel çalışmalar doğrultusunda, TheraCal LC'nin uygun şekilde sertleşmesinde çevresel nemin önemini vurgulamaktadır (Arandi ve Rabi, 2018; Gandolfi ve ark, 2012).

TheraCal LC biyouyumlu olup dental dokular tarafından iyi tolere edilir; bu özelliğiyle vital pulpa tedavilerinde kullanım için uygundur. Pulpanın vitalitesinin korunmasına yardımcı olur, doğal iyileşme ve rejenerasyonu desteklerken bakteriyel infiltrasyona karşı fiziksel bir bariyer oluşturur.

Uygulama ve ışıkla sertleştirme sırasında uygun izolasyon ve nem kontrolü gerektirmesi aksi takdirde kontaminasyon riskinin artması ve sınırlı translüsensi sağlaması nedeniyle özellikle anterior dişlerde estetik açıdan problemlere yol açabilmesi gibi faktörler materyale ait dezavantajlar arasında yer almaktadır.

TheraCal LC, kısa dönem çalışmalarda dikkate değer başarı göstermiştir. İki yıllık bir in vivo çalışmada, direkt pulpa örtülmesinde TheraCal LC'nin başarı oranının %93,3 olduğu; bu oranın antibakteriyel adeziv sistem (Protect Bond, Kuraray) (%83,3) ve cam iyonomer simana (Fuji IX, GC) (%66,6) kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Camilleri ve ark, 2014). Altı aylık bir in vivo çalışmada ise TheraCal LC, self-etch adezivler ve cam iyonomer restoratif materyallerle karşılaştırıldığında en yüksek başarı oranlarını göstermiştir (Kunert ve Lukomska-Szymanska, 2020).

Bir başka çalışmada, bakteriyel olarak kontamine edilmiş primat pulpasının iyileşmesinde TheraCal LC; saf Portland simanı, rezin bazlı kalsiyum hidroksit ve cam iyonomer siman ile karşılaştırılmıştır. Pulpa inflamasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, TheraCal LC gruplarında cam iyonomer siman ve görünür ışıkla sertleşen Dycal gruplarına kıyasla daha sık sert doku köprüsü oluşumu, daha fazla dentin köprüsü kalınlığı ve daha üstün dentin köprüsü kalitesi gözlenmiştir (Makkar ve ark, 2016).

Gopika ve ark., TheraCal LC, Septocal LC ve Dycal ile yapılan direkt pulpa örtülmesi sonrası insan pulpasının yanıtını değerlendirmiş; TheraCal LC'nin Septocal LC ile birlikte, reparatif dentin oluşumunu indüklemeye ve inflamatuvar yanıt oluşturma açısından Dycal kadar etkili olduğunu bildirmiştir (Gopika ve ark, 2017). İndirekt pulpa örtülmesinde TheraCal LC'ye ilişkin çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, randomize bir klinik çalışmada TheraCal LC'nin MTA ile birlikte kullanıldığı süt dişlerinde başarılı klinik ve radyografik sonuçlar elde edildiği rapor edilmiştir (Şahin ve ark, 2021). Bu bulgular, TheraCal LC'nin klinik diş hekimliğinde umut verici ve çok yönlü uygulamalara sahip olduğunu göstermektedir.

2.4. NeoPUTTY MTA (Mineral Trioksit Agregad):

NeoPUTTY, biyosilikat simanlar grubunda sınıflandırılabilen biyoaktif bir dental materyaldir. Endodonti ve pedodontide uzun süredir kullanılan geleneksel

MTA'nın modifiye edilmiş bir formu olup, üstün biyouyumluluğu ve biyoaktivitesiyle dikkat çekmektedir. NeoPUTTY, önceden karıştırılmış biyoaktif biyoseramik bir kök ve pulpa tedavi materyali olarak öne çıkar; üstün kullanım özellikleri sunar ve iyileşme sürecini başlatmak üzere hidroksiapatit oluşumunu destekler.

Sert ve yapışkan olmayan kıvamı, neme karşı yüksek direnci ve biyoaktivitesi sayesinde, pulpa ile ilişkili birçok klinik gereksinim için tercih edilen bir materyal konumundadır. NeoPUTTY, kullanıma hazır olması sayesinde doğrudan uygulamaya olanak tanır, materyal israfını azaltır ve böylece maliyet ile klinik işlem süresinden tasarruf sağlar. Bu üstün özelliklerin birleşimi, NeoPUTTY'yi hem pratik hem de klinik açıdan etkili, çok yönlü bir çözüm haline getirmektedir.

NeoPUTTY MTA; trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat ve tetrakalsiyum alüminoferrit içeren ince, hidrofilik partiküllerden oluşur. Bu bileşenler çevre oral dokularla etkileşime girerek materyal yüzeyinde dentin benzeri bir apatit tabakası oluşmasına yol açar ve böylece biyoaktiviteyi artırır.

Nemle temas ettiğinde kalsiyum ve hidroksit iyonları salarak materyal yüzeyinde hidroksiapatit birikimini teşvik eder ve dentinin doğal remineralizasyonunu destekler. Bu özellik, pedodontide pulpa vitalitesinin korunması ve dentin köprüsü oluşumunun sağlanması açısından kritik öneme sahiptir.

Direkt ve indirekt pulpa örtülmesi, pulpotomi ve apeksifikasyon gibi işlemlerde bakteriyel penetrasyonu önleyen etkili bir sızdırmazlık sağlar ve iyileşme sürecini destekler.

Hafif alkali pH değeri ve minimal sitotoksitesi sayesinde pulpa vitalitesinin korunmasına katkıda bulunur.

Uygulama sırasında dikkatli manipülasyon ve uygun nem kontrolü gerektirmesi ve sertleşme süresinin bazı diğer materyallere göre daha uzun olması ve yüksek maliyeti dezavantajları arasında sayılabilir.

Pedodontide NeoPUTTY MTA üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Randomize bir klinik çalışmada, süt molar dişlerde pulpotomi işlemlerinde NeoPUTTY ile NeoMTA karşılaştırılmış; 12 aylık takip sonunda her iki materyal arasında klinik ve radyografik başarı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, NeoPUTTY'nin süt molar pulpotomilerinde MTA ile karşılaştırılabilir başarı gösterdiğini ortaya koymuştur (Alqahtani ve ark, 2023).

SONUÇ

Biyoaktif materyaller çocuk diş hekimliğinde biyoaktif, biyouyumlu ve remineralizasyonu destekleyen özellikleriyle geleneksel materyallere iyi birer alternatif oluşturmaktadır. Bu materyaller; direkt ve indirekt pulpa örtülemesi, pulpotomi ile restoratif işlemler başta olmak üzere çok çeşitli klinik uygulamalarda umut verici sonuçlar göstermektedir. Bu alandaki araştırmaların artmasıyla birlikte, biyosilikat simanların çocuk diş hekimliğinde temel materyaller arasında yer alması ve çocuklar ile ergenlerde ağız sağlığının iyileştirilmesine önemli katkılar sağlaması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alqahtani AS, Alsuhailbani NN, Sulimany AM, Bawazir OA. NeoPUTTY® Versus NeoMTA 2® as a pulpotomy medicament for primary molars: A randomized clinical trial. *Pediatr Dent* 2023;45:240-4.
2. Alsanouni M, Bawazir OA: A randomized clinical trial of NeoMTA plus in primary molar pulpotomies . *Pediatr Dent*. 2019, 41:107-11.
3. American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). Pediatric restorative dentistry, in: *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*. AAPD., Chicago, 2023:443–456.
4. Arandi NZ, Rabi T. TheraCal LC. From biochemical and bioactive properties to clinical applications. *Int J Dent* 2018;2018:3484653
5. Arora D, Jain M, Suma Sogi HP, Shahi P, Gupta I, Sandhu M. In vivo evaluation of clinical performance of Cention N and glass ionomer cement in proximal restorations of primary molars. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2022;40(1):23-29.
6. Camilleri J, Laurent P, About I. Hydration of biodentine, theracal LC, and a prototype tricalcium silicate-based dentin replacement material after pulp capping in entire tooth cultures. *J Endod* 2014;40:1846–54.
7. Cannavo M, Harsono M, Finkelman M, Kugel G. Microleakage of dental bulk fill, conventional and self-adhesive composites. *J Dent Res* 2014;93:847.
8. Choudhury, D.; Guha, C.; Desai, P. Comparative evaluation of fracture resistance of dental amalgam, Z350 composite resin and Cention-N restoration in Class II cavity. *IOSR J. Dent. Med. Sci.* 2018, 17, 52–56.
9. Finucane D. Restorative treatment of primary teeth: an evidencebased narrative review. *Aust Dent J*. 2019;64(1):22–36.
10. Firoozi P, Salman BN, Aslaminabadi N. Clinical and radiographic comparison of Biodentine and Formocresol: An updated meta-analysis with trial sequential analysis. *Eur Arch Paediatr Dent* 2022;23:855–67.
11. Gandolfi M. G., Siboni F., Prati C. Chemical-physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. *Int Endod J* 2012;45:571–9.
12. Gopika GJ, Ramarao S, Usha C, *et al*. Histological evaluation of human pulp capped with light-cured calcium based cements : A randomized controlled clinical trial. *Int J Sci Rep* 2017;3:120–7.
13. Gordan VV, Blaser PK, Watson RE, Mjör IA, McEdward DL, Sensi LG, Riley JL. A clinical evaluation of a giomer restorative system containing

- surface prereacted glass ionomer filler: results from a 13-year recall examination. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(10):1036–43.
14. Guagnano R, Romano F, Defabianis P. Evaluation of biodentine in pulpotomies of primary teeth with different stages of root resorption using a novel composite outcome score. *Materials (Basel)* 2021;14:2179.
 15. Igna A. Vital pulp therapy in primary dentition: Pulpotomy-A 100-year challenge. *Children (Basel)* 2021;8:841.
 16. Imazato S, Nakatsuka T, Kitagawa H, Sasaki JI, Yamaguchi S, Ito S, Takeuchi H, Nomura R, Nakano K. Multiple-ion releasing bioactive surface pre-reacted glass-ionomer (S-PRG) filler: innovative technology for dental treatment and care. *J Funct Biomater.* 2023;14(4):236.
 17. Itota T, Carrick TE, Yoshiyama M, McCabe JF. Fluoride release and recharge in giomer, compomer and resin composite. *Dent Mater.* 2004;20(9):789–95.
 18. Kaga M, Kakuda S, Ida Y, Toshima H, Hashimoto M, Endo K, Sano H. Inhibition of enamel demineralization by buffering effect of S-PRG filler-containing dental sealant. *Eur J Oral Sci.* 2014;122(1):78–83.
 19. Kaur K, Suneja B, Jodhka S, Saini RS, Chaturvedi S, Bavabeedu SS, Alhamoudi FH, Cicciù M, Minervini G. Comparison between Restorative Materials for Pulpotomised Deciduous Molars: A Randomized Clinical Study. *Children (Basel).* 2023;10(2):284.
 20. Kunert M, Lukomska-Szymanska M. Bio-inductive materials in direct and indirect pulp capping-A review article. *Materials (Basel)* 2020;13:1204.
 21. Lardani L, Derchi G, Marchio V, Carli E. One-year clinical performance of Activa™ bioactive-restorative composite in primary molars. *Children (Basel)* 2022;9:433.
 22. Makkar S, Kaur H, Anurag A, Vashisht R. A confocal laser scanning microscopic study evaluating the sealing ability of mineral trioxide aggregate, biodentine and a new pulp capping agent-theracal. *Dent J Adv Stud* 2016;3:19–25.
 23. Malkondu Ö, Karapinar Kazandağ M, Kazazoğlu E: A review on biodentine, a contemporary dentine replacement and repair material. *Biomed Res Int.* 2014, 2014:160951.
 24. Manente R, da Silva Mira PC, Milori Corona SA. Bioactive materials with S-PRG filler in paediatric dentistry: a scoping review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2025. doi: 10.1007/s40368-025-01077-8
 25. Martens L, Rajasekharan S, Cauwels R. Pulp management after traumatic injuries with a tricalcium silicate-based cement (Biodentine): A report of two cases, up to 48 months follow-up. *Eur Arch Paediatr Dent* 2015;16:491-6.

26. Melo MAS, Mokeem L, Sun J. Bioactive Restorative Dental Materials-The New Frontier. *Dent Clin North Am.*2022;66(4):551-566.
27. Nadgouda M, Patel A, Chandak M, Sedani S, Sarangi S: The management of open apex using a bioactive material: a case report. *Cureus.* 2024, 16:e61296.
28. Parirokh M, Torabinejad M: Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--part III: clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *J Endod.* 2010;36:400-13.
29. Pinto NS, Jorge GR, Vasconcelos J, Probst LF, De-Carli AD, Freire A. Clinical efficacy of bioactive restorative materials in controlling secondary caries: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2023;23(1):394.
30. Primus CM, Tay FR, Niu LN: Bioactive tri/dicalcium silicate cements for treatment of pulpal and periapical tissues. *Acta Biomater.* 2019;96:35-54.
31. Rajasekharan S, Martens LC, Cauwels RG, Anthonappa RP: Biodentine™ material characteristics and clinical applications: a 3 year literature review and update. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2018, 19:1-22.
32. Rajasekharan S, Martens LC, Cauwels RG, Verbeeck RM. Biodentine material characteristics and clinical applications: A review of the literature. *Eur Arch Paediatr Dent* 2014;15:147-58.
33. Sahin N, Saygili S, Akcay M. Clinical, radiographic, and histological evaluation of three different pulp-capping materials in indirect pulp treatment of primary teeth: A randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* 2021;25:3945-55.
34. Shihabi S, AlNesser S, Comisi JC. Comparative remineralization efficacy of topical NovaMin and fluoride on incipient enamel lesions in primary teeth: Scanning electron microscope and vickers microhardness evaluation. *Eur J Dent* 2021;15:420-4.
35. Shimazu K, Ogata K, Karibe H. Evaluation of the ion-releasing and recharging abilities of a resin-based fissure sealant containing S-PRG filler. *Dent Mater J.* 2011;30(6):923–7.
36. Skallevoid HE, Rokaya D, Khurshid Z, Zafar MS. Bioactive glass applications in dentistry. *Int J Mol Sci* 2019;20:5960.
37. Tiskaya, M.; Al-Eesa, N.A.; Wong FS, L.; Hill, R.G. Characterization of the bioactivity of two commercial composites. *Dent. Mat.* 2019, 35, 1757–1768.
38. Torabinejad M, Parirokh M, Dummer PM: Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview - part II: other clinical applications and complications. *Int Endod J.* 2018;51:284-317.

39. Walsh RM, He J, Schweitzer J, Opperman LA, Woodmansey KF: Bioactive endodontic materials for everyday use: a review. *Gen Dent*. 2018, 66:48-51.
40. Wassel M, Hamdy D, Elghazawy R. Evaluation of four vital pulp therapies for primary molars using a dual-cured tricalcium silicate (TheraCal PT): One-year results of a non-randomized clinical trial. *J Clin Pediatr Dent* 2023;47:10-22.
41. Zafar K, Jamal S, Ghafoor R: Bio-active cements-mineral trioxide aggregate based calcium silicate materials: a narrative review. *J Pak Med Assoc*. 2020;70:497-504.

BÖLÜM 82

Doğumsal Özellikler, Erken Çocukluk Çağı Hastalıkları ve Antibiyotik Kullanımı ile Molar İnsizör Hipomineralizasyonu İlişkisi

Ceylan Çağıl Ertuğrul¹

¹ Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği AD.
Denizli, Türkiye, ORCID: 0000-0002-8860-4815

GİRİŞ

2001 yılında molar insizör hipomineralizasyonu (MIH), en az bir birinci daimi moları ve sıklıkla daimi kesici dişleri de etkileyen, sınırları belirgin niteliksel bir hipomineralizasyon ile karakterize mine defekti olarak tanımlanmıştır (Weerheijm ve ark., 2001). Avrupa Pedodonti Akademisi (European Academy of Paediatric Dentistry, EAPD), 2003 ve 2010 yıllarında tanı kriterlerini belirlemiş olup, MIH tanısı için bir veya daha fazla birinci daimi molarda sınırları belirgin mine opasitesi, sürme sonrası mine yıkımı, atipik restorasyon veya MIH nedeniyle yapılan atipik çekim bulgularından en az birinin bulunmasını şart koşmuştur: (Weerheijm ve ark., 2001; Lygidakis ve ark., 2010).

Bölgeler ve ülkeler arasında anlamlı farklılıklar bulunmakla birlikte, küresel MIH prevalansını %12,9 (%11,7–%14,3) olarak bildirmiştir (Schwendicke ve ark., 2018, 2019).

Literatürde belirtilen çeşitli etiyolojik hipotezler arasında, bozukluklara yol açan risk faktörleri olarak dioksin türevleri (Laisi ve ark., 2008) ve ilaç kullanımı (örneğin antibiyotikler veya astım tedavisinde kullanılan ilaçlar) yer almaktadır (Serna ve ark., 2016). Buna ek olarak, çeşitli çocukluk çağı hastalıkları, prematürite ve doğumda hipoksi sıklıkla bildirilmiştir (Lygidakis ve ark., 2008; Silva ve ark., 2016).

Son yıllarda, bir veya birden fazla epigenetik faktörle birlikte genetik yatkınlığın da rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Jeremias ve ark., 2013; Kühnisch ve ark., 2014; Teixeira ve ark., 2018). (3. kaynak) Bununla birlikte, olası nedenlerin çokluğu ve yayımlanan çalışmaların çoğunda retrospektif çalışma tasarımlarının kullanılması nedeniyle, MIH'nin gerçek etiyolojisi halen netlik kazanmamıştır (Crombie ve ark., 2009; Alaluusua, 2010).

Bu bölümde MIH'in doğumsal özellikler, erken çocukluk çağı hastalıkları ve antibiyotik kullanımı ile ilişkisi mevcut literatürden ulaşılabilen kanıtlar ışığında ele alınmıştır.

Molar İnsizör Hipomineralizasyonu Tanımı ve Klinik Görünümü

Molar İnsizör Hipomineralizasyonu, etiyolojik mekanizması bilinmemekle birlikte dünya genelinde her altı çocuktan birini etkileyen, diş minesinin gelişimsel bir defektidir (Hubbard, 2018; Garot ve ark., 2022; Alaluusua, 2010). MIH, bir veya daha fazla birinci kalıcı moların minesinde görülen, sıklıkla kesici dişlerin de tutulumu ile ilişkili olan niteliksel bir gelişimsel mine bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (Lygidakis, 2010; Weerheijm, 2001; Weerheijm ve ark., 2003; Weerheijm, 2003).

Klinik olarak bu gelişimsel defekt, Avrupa Pedodonti Akademisi (European Academy of Paediatric Dentistry, EAPD) tanı kriterlerinde tanımlandığı üzere, etkilenen dişlerin mine yüzeyinde beyaz, sarı veya kahverengimsi, sınırları

belirgin opasiteler şeklinde kendini gösterir (Weerheijm ve ark., 2003; Weerheijm, 2003; Lygidakis ve ark., 2010).

Mine kalitesinin zayıf olması, çürük riskinin artmasına ve aşırı hassasiyete yatkınlık oluşturur; bu durum klinik yönetimi ve diş fırçalamayı zorlaştırır. Çiğneme kuvvetleri, ağır derecede etkilenmiş bölgelerde kırıklara neden olabilir ve bunun sonucunda sürme sonrası mine yıkımı gelişebilir; ağır vakalarda ise diş kaybına kadar ilerleyebilir. (Lygidakis, 2010; Weerheijm, 2003; Lygidakis ve ark., 2010)

Ayrıca MIH bulunan dişlerde anestezi sağlanması oldukça zordur ve restoratif materyallerin adezyonunda sıklıkla problemler yaşanır. Öte yandan, 6–10 yaşları arasında kök gelişiminin tamamlanmamış olması nedeniyle dişin vitalitesini tehlikeye atabilecek pulpa komplikasyonları riski de bu dişlerde daha yüksektir (Ghanim ve ark.,2017).

Molar İnsizör Hipomineralizasyonu Prevalansı

Son yıllarda MIH prevalansı dünya çapında artış göstermektedir (Zhao ve ark.,2018; Garcia-Margarit ve ark., 2014; Negre-Barber ve ark., 2018; Yannam ve ark., 2016); ancak oranlar ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Prevalans Bulgaristan’da %2,4, Almanya’da %5,6 iken, Brezilya’da %40,2’ye ve Sidney’de %44’e kadar çıkabilmekte olup, her iki cinsi de eşit oranda etkilemektedir (Biondi ve ark., 2013).

Molar İnsizör Hipomineralizasyonu Etiyolojisi

Bu patolojinin etiyolojisi halen net olmamakla beraber, genetik yatkınlık ile perinatal komplikasyonlar ve mine gelişiminin belirli bir döneminde ortaya çıkan erken çocukluk çağı hastalıkları gibi çeşitli çevresel faktörleri içeren multifaktöriyel bir yapı gösterdiği kabul edilmektedir (Garot ve ark., 2022). Etkilenen dişlerin gelişim dönemi göz önünde bulundurulduğunda gebelik ve doğum sırasında komplikasyon yaşayan annelerin çocuklarında daha yüksek prevalans bildirilmesi şaşırtıcı olmamaktadır.

Patogenez açısından, amelogenezin salgı, geçiş ve maturasyon olmak üzere üç aşamaya ayrıldığı ve bozulmanın en olası olarak son aşama olan maturasyon aşamasında ortaya çıktığı belirtilmektedir. Maturasyon evresinde ameloblastlar mine dokusunun nihai mineralizasyonunu düzenler; kristallerin genişlik ve kalınlık olarak büyümesiyle mine sertleşir ve bu tabaka ağırlıkça %95 oranında mineral materyal içerir. Bu evrenin başlangıç fazında ameloblastlar çevresel bozuculara karşı özellikle hassastır (Fatturi ve ar., 2019).

Doğumsal Özellikler ve MIH İlişkisi

Birinci daimi molarlar, mineralizasyonun ilk belirtilerini tüberkül uçlarında, doğum civarında ya da doğumdan kısa bir süre sonra göstermeye başlar (Mishra, A. & Pandey, 2016). Bu bağlamda, bugüne kadar incelenmemiş olan doğumla

ilişkili bazı faktörlerin de bu bozukluğun ortaya çıkışını etkileyebileceğini belirten Acosta ve ark, 2022 yılında yayınlanan araştırmalarında lityk karışım ve prostaglandin uygulanan doğumlarda MIH görülen çocukların oranını daha yüksek bulmuşlardır (Acosta ve ark, 2022). Narkotikler, doğumun başlangıç evresinde ağrıyı hafifletmek için kullanılır. Acosta ve ark.'nın çalışmasında uygulanan narkotik genellikle intramüsküler olarak verilen lityk karışımdır ve 100 mg dolantin (2 ml, tüm ampul) ile 1 ampul haloperidol (1 ml = 5 mg) içerir. Haloperidol, dolantinin hermetik etkisini dengelemeyi amaçlar. Bu karışım, 16 katılımcıya uygulanmış ve MIH ile ilişkili olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir (Acosta ve ark, 2022).

Bölgesel analjezi, örneğin spinal ve epidural bloklar da doğumlarda yaygın olarak uygulanmaktadır. Çalışmaya katılanlara bupivakain ile fentanil ve bazı durumlarda adrenalin verilmiştir. 53 katılımcıya epidural analjezi uygulanmış ve MIH ile ilişkili anlamlı bir bulgu saptanmamıştır (Acosta ve ark, 2022).

Doğum sırasında antibiyotik kullanımı ile ilgili olarak, çalışmadaki 25 anneye çeşitli nedenlerle intravenöz antibiyotik uygulanmıştır. Uygulanan antibiyotikler ampisilin, penisilin veya eritromisindir; ancak MIH ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Acosta ve ark, 2022).

Aine ve ark., prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığını MIH ile ilişkilendirmiştir (Aine ve ark., 2000). Bu çalışmada, 35–42 haftalık gebelik süresinde doğan ve doğum ağırlıkları 2200–4700 g arasında değişen çocuklar incelenmiş ve MIH açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Acosta ve ark, 2022).

Anne sütü ile uzun süre beslenmenin, süt içeriğindeki dioksinlerin etkisi nedeniyle MIH ile ilişkisi olabileceği düşünülmüşse de (Mishra, A. & Pandey, 2016), çalışmadaki örnekleme hiç anne sütü almayan çocuklar ile bazı durumlarda 5 yaşına kadar anne sütü alan çocuklar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Acosta ve ark, 2022).

Günümüzde hem gebelik hem de doğum süreçleri geniş ölçüde medikalize edilmiş ve protokole bağlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü önerilerine göre, medikalize doğum oranlarının daha düşük olması gerekmektedir. Acosta ve ark.'nın çalışmasında elde edilen veriler, çeşitli intrapartum ve perinatal faktörlerin MIH gelişimi ile ilişkisini daha büyük örneklem grubuna sahip ve prospektif çalışmalarda araştırmak için teşvik edicidir; birden fazla faktörün birleşik etkisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Acosta ve ark, 2022).

Butera ve ark., gebelik ve doğum sırasında komplikasyon yaşayan annelerin çocuklarında daha yüksek MIH prevalansı gözlemlemiştir (Butera ve ark., 2021).

Pitiphat ve ark.'na göre sezaryen doğum, vajinal doğum sırasında yaşanan komplikasyonlar ve ayrıca 3 yaş altındaki çocuklarda görülen ciddi veya kronik

hastalıklar ile MIH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (Pitiphat ve ark., 2014).

Erken Çocukluk Çağı Hastalıkları ve MIH İlişkisi

MIH'ın etyolojik faktörlerinin incelendiği kapsamlı bir sistematik derlemede çocukluk çağı kızamığı, idrar yolu enfeksiyonu, bronşit, otitis media, gastrik bozukluklar, ateş, böbrek hastalıkları, pnömoni ve astım ile MIH arasında anlamlı bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (Garot ve ark., 2022). Bir başka araştırmada ise yaşamın ilk yıllarında yüksek ateş, idrar yolu enfeksiyonu, ishal, tonsillit veya otitis öyküsü ile MIH arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak MIH ile ciddi enfeksiyonlar, örneğin su çiçeği, kızamık veya boğmaca gibi hastalıklar arasında bir ilişki gözlemlenmiştir (Acosta ve ark., 2022).

Erken çocukluk döneminde geçirilen hastalıklarla ilgili olarak, Wogelius ve ark., bronşit ve bronşiolit nedeniyle inhalasyon yoluyla bronkodilatör kullanımı ile dış minesinde opasitelerin oluşumu arasında ilişki bulmuştur (Wogelius ve ark., 2010). Benzer şekilde, Jälevik ve Norén, erken yaşta tonsillit ve tekrarlayan otitis geçiren hastalarda MIH ile antibiyotik kullanımını ilişkilendirmiştir (Jälevik ve Norén, 2010). Garot ve ark. ise pnömoni, yüksek ateş ve otitis media geçirilmesinin MIH açısından önemli olduğunu belirtmişlerdir (Garot ve ark., 2022). Öte yandan, hayvan deneylerinde mine defektlerine neden olduğu gösterilen faktörler arasında yüksek ateş, hipoksi, hipokalsemi, antibiyotiklere maruziyet ve dioksin yer almaktadır (Mishra, A. & Pandey, 2016).

Yaşamın ilk altı yılında inhale kortikosteroidlerin, β_2 -agonistlerin kullanımı veya astım semptomlarının varlığının; dış çürüğü ya da mine defektlerinin gelişimi ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma sonucunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Nørrisgaard ve ark., 2023). Bu bulgu, küçük çocuklara astım tedavisi reçete eden hekimler ve ebeveynler için güven vericidir.

Postnatal faktörler açısından, MIH'nin çocukluk çağı hastalığının kendisinden mi ve buna eşlik eden semptomlardan (örneğin ateş) mı yoksa hastalığın yönetim biçiminden (örneğin antibiyotik kullanımı) mı kaynaklandığını ayırt etmek zordur. Literatürde yer alan çalışmalar arasında veri toplama yöntemleri bakımından farklılıklar bulunmaktadır ve çalışmaların çoğu annelerin hatırlamasına dayandığından, olası bir hatırlama yanlılığı ortaya çıkmaktadır.

İdeal olarak, çocukların tıbbi tanımlarını, sağlık sorunlarını, hastane yatışlarını ve/veya ilaç kullanımını nesnel olarak belirlemek için sağlık profesyonelleri tarafından doldurulmuş tıbbi kayıtlarının incelenmesi gerekmektedir. Bu yöntem yalnızca az sayıda çalışmada uygulanmıştır (Lygidakis ve ark., 2008; Whatling ve Fearn, 2008; Kuscü ve ark., 2009; Laisi ve ark., 2009; Garot ve ark., 2016a; Teixeira ve ark., 2018).

Yaşamın İlk Yıllarında Antibiyotik Kullanımı ve MIH İlişkisi

Etkilenen dişlerin gelişiminin kritik döneminde, çocukluk çağı enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotikler yaygın olarak kullanılmakta ve bu kullanım giderek artmaktadır (G. Allwell-Brown ve ark., 2020). Tetrasiklinlerin diş sert dokularının gelişimini olumsuz etkilediği bilinmekle birlikte, diğer antibiyotik türleri hakkında daha az bilgi bulunmaktadır (Hong ve ark., 2005; Storey, 1963).

İn vitro çalışmalar, amoksisilinin salgı evresinde ameloblastların farklılaşmasını geciktirdiğini ve bunun sonucunda azalmış bir mine matriksi oluştuğunu göstermiştir (Kameli ve ark., 2019, de Souza ve ark., 2016). Aynı gelişimsel evrede, in vivo sıçan çalışmalarında mine kalınlığında azalma gözlenmiştir (de Souza ve ark., 2016). Mikro-BT analizleri, antibiyotik kullanımıyla mineral yoğunluğunda azalma olduğunu göstermiş; ancak mineral içeriğindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve daha ileri çalışmalar önerilmiştir (Kuşçu ve ark., 2013; Schmalfuss ve ark., 2022; Feltrin-Souza ve ark., 2020). İnsan çalışmalarında MIH'li dişler ile kontrol dişleri arasındaki kalsiyum ve fosfat içeriği konusundaki bulgular da tartışmalıdır (Feltrin-Souza ve ark., 2020; Fagrell ve ark., 2010; Fearne ve ark., 2004). Retrospektif çalışmalar, antibiyotik tüketiminin mine bozuklukları üzerindeki olası olumsuz etkisini değerlendirirken farklı sonuçlar bildirmiştir (Whatling ve Fearne, 2008; Acosta ve ark., 2022; Elzein ve ark., 2021).

41 çalışmayı kapsayan bir sistematik derleme ve meta-analiz, erken çocukluk döneminde antibiyotik kullanımının MIH gelişme riskinde artış ile potansiyel bir ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. Birçok çalışma, bu gelişimsel bozukluk ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bildirmiştir (Acosta ve ark., 2022; Elzein ve ark., 2021; Giuca ve ark. 2018; Pitiphat ve ark., 2014).

Dört yaşından önce genel antibiyotik maruziyeti için hesaplanan birleştirilmiş olasılık oranı, özellikle kesitsel analizlerde MIH riskinde orta düzeyde bir artışa işaret etmektedir ve bu bulgu, yakın zamanda yapılan kapsamlı risk faktörü analizleriyle uyumludur (Garot ve ark., 2022).

Araştırmalar amoksisilin kullanım sıklığının artmasının hipomineralizasyon riskini yükselttiğini bildirmiştir (Elzein ve ark., 2021; Tariq ve ark., 2014; Jalevik ve ark. 2001). Whatling ve Fearne de güçlü bir ilişki bulmuş, ancak karışık antibiyotik kullanımının kontrol grubunda daha yaygın olduğunu saptamışlardır (Whatling ve Fearne, 2008). Mariam ve ark. klavulanik asit kombinasyonunun önemli olumsuz etkilerini göstermiştir (Mariam ve ark. 2022). Souza ve ark. ise kırsal alanlarda kombine amoksisilin kullanımının MIH ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Feltrin-Souza ve ark., 2020). Bununla birlikte, mine bozukluklarının, aktif ameloblastlar üzerindeki doğrudan toksik etkiden mi yoksa antibiyotiğin reçete edildiği altta yatan hastalıktan mı kaynaklandığını ayırt etmek hâlâ zordur (Ahmadi ve ark., 2012).

MIH oluşumuna katkıda bulunan kesin faktörlerin belirlenmesi halen zorluk arz etmektedir. Çoğu etiyolojik çalışma, ebeveynlerin hatırlamasına dayanan retrospektif tasarımlar kullanmaktadır (Garot ve ark., 2022). Maruziyet ile tanı arasındaki uzun latent dönem ve birden fazla olası etiyolojik faktörün eş zamanlı bulunması, nedensel çıkarımı daha da güçleştirmektedir (Altner ve ark., 2024). Ayrıca, popülasyonlar arasında tanı kriterleri ve çalışma tasarımlarındaki farklılıklar, sonuçların karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır. İnsanlarda mevcut tartışmalı kanıtlar (Garot ve ark., 2022; Fatturi ve ark., 2019; Serna ve ark., 2016) ve prelinik çalışmalardan elde edilen gösterge niteliğindeki bulgular, antibiyotiklerin amelogenezi potansiyel olarak etkileyebileceğini ve bunun MIH olarak tanımlanan mine hipomineralizasyonuna yol açabileceğini düşündürmektedir (Mlinko ve ark., 2025).

Kalıcı dişlerin mine oluşumu doğumdan önce başlar (Weerheijm, 2003). Gebe sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalar, amoksisilinin doza bağlı bir ilişki içerisinde ameloblastlarda yapısal değişikliklere neden olabildiğini göstermiştir (Kameli ve ark., 2019; Kuşçu ve ark. 2013). Ancak prenatal dönemde antibiyotik alımına ilişkin insan verileri sınırlıdır. Yalnızca bir çalışma, prenatal antibiyotik maruziyeti ile MIH arasında anlamlı bir ilişki bildirmiştir (Kim ve ark., 2016).

Yapılan birleştirilmiş bir analizde olasılık oranı 1,17 olarak bulunmuş olup, bu sonuç prenatal antibiyotiklerin MIH gelişimi üzerinde daha küçük bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (Mlinko ve ark. 2025).

SONUÇ

Literatürde yer alan araştırmalardan elde edilen veriler, çeşitli intrapartum ve doğumsal faktörlerin MIH gelişimi ile ilişkisini daha büyük örneklem grubuna sahip ve prospektif çalışmalarda araştırmak gerekliliğini ortaya koymaktadır. Erken çocukluk döneminde özellikle yüksek ateş ile seyreden ciddi enfektif hastalıkların kendi doğası gereği veya beraberinde uygulanan antibiyotik tedavileri nedeniyle MIH oluşumunda rolü olabileceği bildirilmiştir. Dört yaşından önce erken çocukluk döneminde antibiyotik kullanımı, MIH gelişme olasılığının artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Ancak mevcut kanıtların düşük kesinlik düzeyi göz önünde bulundurulduğunda, bu bulgu temkinli bir şekilde yorumlanmalıdır ve bu ilişkinin amelogenez üzerine doğrudan mı yoksa dolaylı bir etkiyi mi yansıttığı henüz net değildir.

Kaynaklar

- Acosta E, Cortes O, Guzman S, Catala M, Lorente M, Arense JJ. Relationship between molar incisor hypomineralization, intrapartum medication and illnesses in the first year of life. *Sci Rep.* 2022 Jan 31;12(1):1637.
- Ahmadi R, N. Ramazani, R. Nourinasab, Molar incisor hypomineralization: a study of prevalence and etiology in a group of Iranian children, *Iran. J. Pediatr* 2012;22(2):245–51.
- Aine, L. et al. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *J. Oral Pathol. Med.* 2000;9(8):403–9.
- Alaluusua S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):53–8.
- Altner S, I. Milutinovic, K. Bekes, Possible etiological factors for the development of molar incisor hypomineralization (MIH) in Austrian children, *Dent. J. (Basel)* 2024;12(3).
- Biondi, A. M., Cortese, S. G., Ortolani, A. M., Ienco, M. & Argentieri, A. B. Prevalencia de hipomineralización molar incisiva en niños con y sin demanda de atención. *Rev. Asoc. Odontol. Argent.* 2013, 101:139–45.
- Butera, A. *et al.* Assessment of genetical, pre, peri and post natal risk factors of deciduous molar hypomineralization (Dmh), hypomineralized second primary molar (hspm) and molar incisor hypomineralization (mih): A narrative review. *Children* 2021;8(6):1–12.
- Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar-incisor hypomineralization: a critical review. *Int J Paediatr Dent.* 2009;19(2):73–83.
- de Souza JF, M. Gramasco, F. Jeremias, L. Santos-Pinto, A.F. Giovanini, P. S. Cerri, C.C. Rde, Amoxicillin diminishes the thickness of the enamel matrix that is deposited during the secretory stage in rats, *Int. J. Paediatr. Dent* 2016;26(3):199–210.
- Elzein R, E. Chouery, F. Abdel-Sater, R. Bacho, F. Ayoub, Molar-incisor hypomineralisation in Lebanon: association with prenatal, natal and postnatal factors, *Eur. Arch. Paediatr. Dent* 2021;22(2):283–90.
- Fagrell TG, W. Dietz, B. J'alevik, J.G. Nor'en, Chemical, mechanical and morphological properties of hypomineralized enamel of permanent first molars, *Acta. Odontol. Scand* 2010;68(4):215–22.
- Fatturi, A. L. et al. A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2019;47:407–15.

- Fearne J, P. Anderson, G.R. Davis, 3D X-ray microscopic study of the extent of variations in enamel density in first permanent molars with idiopathic enamel hypomineralisation, *Br. Dent. J* 2004;196(10):634–8.
- Feltrin-Souza J, F. Jeremias, S. Alaluusua, C. Sahlberg, L. Santos-Pinto, J. Jernvall, S. Sova, R.C.L. Cordeiro, P.S. Cerri, The effect of amoxicillin on dental enamel development *in vivo*, *Braz. Oral. Res* 2020;34:e116.
- G. Allwell-Brown, L. Hussain-Alkhateeb, F.E. Kitutu, S. Strömdahl, A. Mårtensson, E.W. Johansson, Trends in reported antibiotic use among children under 5 years of age with fever, diarrhoea, or cough with fast or difficult breathing across low- income and middle-income countries in 2005-17: a systematic analysis of 132 national surveys from 73 countries, *Lancet. Glob. Health* 2020;8(6):799–807.
- Garcia-Margarit, M., Catalá-Pizarro, M., Montiel-Company, J. M. & Almerich-Silla, J. M. Epidemiologic study of molar-incisor hypomineralization in 8-year-old Spanish children. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2014;24(1):14–22.
- Garot E, Manton D, Rouas P. Peripartum events and molar-incisor hypomineralisation (MIH) amongst young patients in southwest France. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2016a;17(4):245–50.
- Garot E, P. Rouas, C. Somani, G.D. Taylor, F. Wong, N.A. Lygidakis, An update of the aetiological factors involved in molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review and meta-analysis, *Eur. Arch. Paediatr. Dent* 2022;23(1):23–38.
- Ghanim, A. et al. Molar incisor hypomineralisation (MIH) training manual for clinical field surveys and practice. *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* 2017;18(4):225–42.
- Giuca MR, M. Capp'e, E. Carli, L. Lardani, M. Pasini, Investigation of clinical characteristics and etiological factors in children with Molar Incisor hypomineralization, *Int. J. Dent* 2018:7584736.
- Hong L, S.M. Levy, J.J. Warren, D.V. Dawson, G.R. Bergus, J.S. Wefel, Association of amoxicillin use during early childhood with developmental tooth enamel defects, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med* 2005;159(10):943–8.
- Hubbard MJ. Molar hypomineralization: what is the US experience? *J. Am. Dent. Assoc* 2018;149(5):329–330.
- Jälevik B, J.G. Nor'en, G. Klingberg, L. Barregård, Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children, *Eur. J. Oral. Sci* 2001;109(4):230–4.
- Jälevik, B. & Norén, J. G. Enamel hypomineralization of permanent first molars: A morphological study and survey of possible aetiological factors. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2010;10(4):278–89.

- Jeremias F, Koruyucu M, Küchler EC, Bayram M, Tuna EB, Deeley K, et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol.* 2013;58(10):1434–42.
- Kameli S, N. Moradi-Kor, R. Tafaraji, R. Ghorbani, H. Farzadmnes, H. Sameni, Effects of amoxicillin on the structure and mineralization of dental enamel and dentin in wistar rats, *Front. Dent* 2019;16(2):130–5.
- Kim T, I. Jeong, D. Lee, J. Kim, Y. Yang, Prevalence and etiology of molar incisor hypomineralization in children aged 8 - 9 years, *J. Korean. Acad. Pediatr. Dent.* 2016;43:410–8.
- Kuşçu OO, Çağlar E, Aslan S, Durmusoglu E, Karademir A, Sandalli N. The prevalence of molar incisor hypomineralization (MIH) in a group of children in a highly polluted urban region and a windfarm-green energy island. *Int J Paediatr Dent.* 2009;19(3):176–85.
- Kuşçu OO, N. Sandalli, S. Dikmen, O. Ersoy, I. Tatar, I. Turkmen, E. Çağlar, Association of amoxicillin use and molar incisor hypomineralization in piglets: visual and mineral density evaluation, *Arch. Oral. Biol* 2013; 58(10):1422–33.
- Kühnisch J, Thiering E, Heitmüller D, Tiesler CMT, Grallert H, Heinrich- Weltzien R, et al. Genome-wide association study (GWAS) for molar-incisor hypomineralization (MIH). *Clin Oral Investig.* 2014;18(2):677–82.
- Laisi S, Ess A, Sahlberg C, Arvio P, Lukinmaa P-L, Alaluusua S. Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization. *J Dent Res.* 2009;88(2):132–6.
- Laisi S, Kiviranta H, Lukinmaa P-L, Vartiainen T, Alaluusua S. Molar incisor-hypomineralisation and dioxins: new findings. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2008;9(4):224–7.
- Lygidakis NA, Dimou G, Marinou D. Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). A retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2008;9(4):207–17.
- Lygidakis NA, F. Wong, B. J'alevik, A.M. Vierrou, S. Alaluusua, I. Espelid, Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-hypomineralisation (MIH): an EAPD policy document, *Eur. Arch. Paediatr. Dent* 2010;11(2):75–81.
- Lygidakis NA, Treatment modalities in children with teeth affected by molar- incisor enamel hypomineralisation (MIH): a systematic review, *Eur. Arch. Paediatr. Dent* 2010;11(2):65–74.
- Mariam S, A. Goyal, A. Dhareula, K. Gauba, S.K. Bhatia, A. Kapur, A case-controlled investigation of risk factors associated with molar incisor hypomineralization (MIH) in 8-12 year-old children living in Chandigarh, India, *Eur. Arch. Paediatr. Dent* 2022;23(1):97–107.

- Mishra, A. & Pandey, R. K. Molar incisor hypomineralization: An epidemiological study with prevalence and etiological factors in Indian pediatric population. *Int. J. Clin. Pediatr. Dent.* 2016;9(2):167–71.
- Mlinkó É, Tábi D, Cavalcante BGN, Szabó B, Hegyi P, Vág J, Szabó EV, Rózsa NK, Varga G. Association between systemic exposure to antibiotics in early childhood and molar-incisor hypomineralization (MIH): A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2025;162:106094.
- Negre-Barber, A., Montiel-Company, J. M., Catalá-Pizarro, M. & Almerich-Silla, J. M. Degree of severity of molar incisor hypomineralization and its relation to dental caries. *Sci. Rep.* 2018;8(1):1–7.
- Nørrisgaard PE, Haubek D, Schoos AM, Kühnisch J, Chawes BL, Stokholm J, Bisgaard H, Bønnelykke K. Asthma medication and risk of dental diseases in children - A prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34(10):e14026.
- Pitiphat, W., Luangchaichaweng, S., Pungchanchaikul, P., Angwaravong, O. & Chansamak, N. Factors associated with molar incisor hypomineralization in Thai children. *Eur. J. Oral Sci.* 2014;122(4):265–70.
- Schmalfuss AJ, A. Schic, I.J. Brusevold, Effects of antibiotics on the developing enamel in neonatal mice, *Eur. Arch. Paediatr. Dent* 2022;23(1):159–68.
- Schwendicke F, Elhennawy K, Reda S, Bekes K, Manton DJ, Krois J. Global burden of molar incisor hypomineralization. *J Dent.* 2018;68:10–8.
- Schwendicke F, Elhennawy K, Reda S, Bekes K, Manton DJ, Krois J. Corrigendum to “Global burden of molar incisor hypomineralization.” *J Dent.* 2019;80:89–92.
- Serna C, Vicente A, Finke C, Ortiz AJ. Drugs related to the etiology of molar incisor hypomineralization: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(2):120–30.
- Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization—a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2016;44(4):342–53.
- Storey E. Tetracycline antibiotics and their effects on calcified and non- calcified tissues, *Australas. Ann. Med* 1963;12(4):325–32.
- Tariq A, M. Alam Ansari, M. Owais Ismail, Z. Memon, Association of the use of bacterial cell wall synthesis inhibitor drugs in early childhood with the developmental defects of enamel, *Pak. J. Med. Sci* 2014;30(2):393–7.
- Teixeira RJPB, Andrade NS, Queiroz LCC, Mendes FM, Moura MS, de Moura L, FA de D, , et al. Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization: evidence from a twin study. *Int J Paediatr Dent.* 2018;28(2):198–206.

- Weerheijm K, M. Duggall, I. Mej`are, L. Papagiannoulis, G. Koch, L. Martens, A. Hallonsten, Judgement criteria for Molar Incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic, Clin. Chem. -. CLIN. CHEM 2003;110-3.
- Weerheijm KL, B. J`alevik, S. Alaluusua, Molar-Incisor hypomineralisation, Caries. Res 2001;35(5):390-1.
- Weerheijm KL, Molar incisor hypomineralisation (MIH), Eur. J. Paediatr. Dent 2003;4(3):114-20.
- Whatling R, Fearne JM. Molar incisor hypomineralization: a study of aetiological factors in a group of UK children. Int J Paediatr Dent. 2008;18(3):155-62.
- Wogelius, P. et al. Association between use of asthma drugs and prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in 6-to-8-year-old Danish children. Community Dent. Oral Epidemiol. 2010;38(2):145-51.
- Yannam, S. D., Amaralal, D. & Rekha, C. V. Prevalence of molar incisor hypomineralization in school children aged 8-12 years in Chennai. J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent. 2016;34(2):134-8.
- Zhao, D., Dong, B., Yu, D., Ren, Q. & Sun, Y. The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies. Int. J. Paediatr. Dent. 2018;28(2):170-9.

BÖLÜM 83

Vulva Sağlığının Korunması ve Kendi Kendine Vulva Muayenesi

Gülşen Ak Sözer¹

¹ Öğretim Görevlisi Dr., Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Doğum ve Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-8300-6269

Giriş

Vulva kadın dış genital organlarının yer aldığı üreme ve kadın sağlığı açısından çok önemli bir beden bölgesidir. Kadının bedeninin anatomi ve işlevlerini bilmesi, neyin normal neyin normal olmadığını fark etmeleri kendi sağlıklarını koruma geliştirmelerinde temel oluşturur (Sacher, 2015; National Vulvodynia Association, 2025). Bunun için bazı uygulamalar vardır. Bunlardan birisi de kendi kendine vulva muayenesidir. Kendi kendine vulva muayenesi vulva enfeksiyonlarının ve vulva kanserinin erken tanısı ve tedavisinde uygulanan kolay ve ekonomik bir uygulamadır (Acar ve Ark., 2023).

Vulva: "Vulva", "örtmek" anlamına gelen Latince bir kelimedenden türemiştir. Ancak vulva, örtü sağlamaktan daha fazlasını yapar. Kendi başına olmazsa olmazdır. Aynı zamanda kadının dış genital organlarının oluşturduğu genital bölgedir. Kadının iç genital organlarını dışardan herhangi bir travmaya karşı koruyan bağ ve kas dokularından oluşur. Aynı zamanda klitoris gibi erektile bir organ, salgı yapan glandlar ve üriner sistemin ve iç genitallerin dışa açıldığı üretral meatus ve vajinal açıklık yer almaktadır. Yani idrar ve genital akıntılarla temas halinde olan bir alandır. Kadının cinsel eylemini (koitus) gerçekleştirdiği en önemli beden bölgesidir. Bu nedenlerden dolayı sosyolojik, psikolojik ve cinsel açıdan da kadının en mahrem vücut bölgesidir (Sacher, 2015; National Vulvodynia Association, 2025; The British Society for the Study of Vulval Disease (BSSVD), 2025; Cleveland Clinic, 2025).

Normal Vulva Cildi Ve Dokular

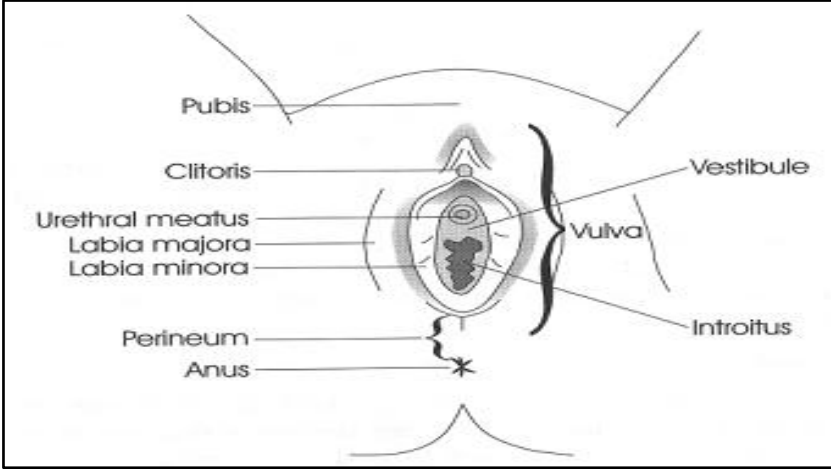
Her kadının vücudu, vulva da dahil olmak üzere benzersizdir. Vajinal salgılar ve koku da kadınlar arasında farklılık gösterir. Bazen hangi özelliklerin normal, hangilerinin normal olmadığını anlamak zordur. Labia majora (dış dudaklar) vulvanın iç kısımlarını korur ve renkleri genel cilt rengine benzerdir. İnguinal kıllarla kaplıdır ve birçok ter ve yağ salgılayan salgı bezi içerir. Labia majora'nın altındaki doku, cinsel ilişki sırasında yastık görevi gören koruyucu bir yağ tabakasıdır. Labia majora'nın arasında koyu pembe kahverengimsi veya kırmızımsı pembeye kadar değişen renkte labia minora (iç dudaklar) bulunur. İnce, küçük kanatlar veya kalın, engibeli çıkıntılar olabilirler. Labia minora'nın kenarları boyunca, küçük sivilcelere benzer çukurluklu bir görünüme neden olan salgı bezleri bulunur. İç yüzeyleri pürüzsüz ve nemlidir. Labia minora'nın tabanında, vajinal açıklığı çevreleyen doku olan vestibül bulunur. Vestibül nemli ve pembedir, ancak bazen neredeyse kırmızı görünebilir. Kadın cinsel organı olan klitoris, labia minora'nın birleştiği yerde bulunur ve geriye çekilerek açığa çıkarılabilen bir başlıkla kaplıdır. Vulvada oluşan şişlikler ve renk değişiklikleri tamamen zararsız olabilir veya ciddi bir soruna işaret edebilir. Şekil 1'de Normal

vulvayı oluşturan dış genital organlar görülmektedir (Sacher, 2015; National Vulvodynia Association, 2025).

Vulva Sağlığı ve Kendi Kendine Vulva Muayenesi

Kadınların vulva sağlığı ile ilgili bilgi ve davranışları vulva sağlığının korunması ve sürdürülmesinde oldukça önemlidir. Vulva sağlığının korunması ile ilgili yapılan çalışmalarda kadınların vulva enfeksiyonları ile ilgili bilgi sahibi olmalarına rağmen kendi kendine vulva muayenesi hakkında yeterli bilgi ve uygulamaya sahip olmadıkları belirtilmektedir (Acar ve Ark., 2023). Hatta kadınların büyük çoğunluğu vulva bölgelerine bakmayı utanç ve mahcubiyet duygularıyla karşılamıştır (Preti ve ark., 2021.). Bununla birlikte kadınların tamamına yakınının kendi kendine vulva muayenesini duymadığı ve bilgi almadığı saptanmıştır (Choi ve Park, 2019). Kendi kendine vulva muayenesi (KKVM) eğitimi yapılan çalışmalarda eğitimin kadınlarda vulvar değişiklikler konusunda farkındalığını artırdığı ve az da olsa kadınların KKVM yapmaya başladıkları saptanmıştır (Preti ve ark., 2021; Kaya ve ark., 2021; Dündar ve ark., 2024). Eğitim düzeyi yükseldikçe KKVM yapma oranının arttığı görülmektedir (Acar ve Ark., 2023).

Şekil 1. Dış Genital Organlar



(National Vulvodynia Association.

<https://www.nva.org/learnpatient/gynecological-anatomy/> Erişim tarihi: 18.11.2025).

Bireylere KKVM Öğretmek

Normal vulva anatomisinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması erken tanı için önemlidir. Ancak, bilimsel literatürde "normallik" in net bir tanımının olmaması, kadınlar arasında vulva hakkında endişe verici bilgi eksikliğiyle birleşerek önemli bir zorluk oluşturmaktadır ve KKVM yapma oranlarını düşürmektedir.

Bunun sonucunda, Vulvar Skuamöz Hücreli Karsinom (VSCC) tanı gecikmeleri yaygınlaşmakta ve daha ileri hastalık evrelerinin tespit edilmesine neden olmaktadır. Bu da yalnızca sağ kalım oranlarını etkilemekle kalmayıp aynı zamanda yara izi ve anatomik bozulmaya yol açan kapsamlı cerrahi müdahalelere de yol açmaktadır (ESG♀ PREVENTIVE, 2025).

Sağlık Profesyonelleri İçin Kapsamlı Bir Rehber

KKVM: Çoğu kadın kendi kendine meme muayenesi yapmanın önemini bilse de çok az kadın KKVM hakkında bir bilgiye sahiptir. KKVM en önemli fizik muayene yöntemlerinden biridir. Rutin jinekolojik muayeneler arasında, enfeksiyon veya diğer rahatsızlıkları gösterebilecek anormallikleri tespit etmek için düzenli KKVM yapılmalıdır. KKVM erken yaşta yapmaya başlamak önemlidir, böylece kadın neyin normal olduğunu öğrenebilir ve meydana gelen değişiklikleri fark edebilir (National Vulvodynia Association, 2025). Çoğu kadın jinekolojik muayenelere yalnızca çok rahatsız edici semptomlar için veya uzun süreli semptomlardan sonra gelir ve vulva kanseri durumunda bu genellikle tanı gecikmesi ve tanı anında hastalığın ileri evresi anlamına gelir. Ek olarak, "normallik" kavramı doktorlar arasında bile iyi tanımlanmamıştır ve farklı vulva bileşenlerinin boyutları çoğu anatomi ders kitabında yoktur ve bu da kafa karışıklığına yol açar (Preti ve ark., 2021). KKVM kadının kendi kendine yapabileceği kolay bir uygulamadır. Vulva kanseri için tarama programı yoktur. Kadınların kendi vulvasına düzenli olarak bakmasına ve ciltte meydana gelen değişiklikleri ve cilt anormalliklerini tespit etmesine yardımcı olabilir. Bu, vulva kanserine yakalanma riski yüksek olan kadınlar için özellikle önemlidir. Bu tür kontrolleri yapmak, kanser öncesi veya kanseri erken teşhis etmeyi kolaylaştırır (Taşkın, 2016; National Vulvodynia Association, 2025; (ESG♀ PREVENTIVE, 2025).

KKVM ilk olarak Lawhead tarafından 1988'de tanımlanmıştır: kadınlar KKVM'sini vulvar anatomi, fizyoloji ve vulvar hastalıkların erken teşhisinin önemini içeren bir eğitim programı aracılığıyla öğrenmişlerdir (Lawhead, 1988). KKVM, temel vulva anatomisini açıklamak ve kadınlara önemli değişiklikleri nasıl tanıyacaklarını öğretmek için dikkatli bir doktor talimatı gerektirir. Farklı bağlamlarda birkaç araştırmada, çoğu kadının KKVM hakkında hiçbir şey duymadığını veya bunu nasıl yapacaklarını bilmediklerini belirtmiştir. Ne yazık ki, birçok kadın genital organlarına dokunmaktan veya bakmaktan utanmaktadır (Preti ve ark., 2021).

KKVM'sinin Amacı: KKVM, vulva kanseri de dahil olmak üzere çeşitli vulvar patolojilerin erken tespiti için kritik bir uygulamadır. Primer sağlık hizmeti sağlayıcıları olarak, doktorlar, hemşireler ve diğer profesyoneller, bireyleri ve hastaları KKVM'nin önemi konusunda eğitmede ve bu temel süreçte onlara

rehberlik etmede önemli bir rol oynarlar. Hastaları/bireyleri KKVM hakkında eğitmek, onların sağlıklarını izlemede aktif rol almalarını, olası anormalliklerin erken tespitini kolaylaştırmalarını ve zamanında müdahale ve yönetimi mümkün kılmalarını sağlar (ESG♀ PREVENTIVE, 2025; Dündar ve ark., 2024).

KKVM Neden Yapılır?

- Vücutta normal/anormal olanı daha iyi anlamaya yardımcı olur.
- Vajinal yaraları, anormal akıntıyı veya genital siğiller gibi diğer sorunları kontrol etmeye yardımcı olur.
- Vulva sağlığının korunması ve sürdürülmesine yardımcı olur (NewYork-Presbyterian)

KKVM Yapma (KKVM Nasıl Yapılır?)

- KKMV iyi aydınlatılmış bir ortam/alanda yapılır.
- KKMV yapmadan önce eller yıkanır.
- Rahat bir yüzeye oturulur veya bir ayak bir sandalyeye ya da yatağa konur.
- Kendisini rahat ve özel hissettiği bir yer bulunur. Rahat bir pozisyona geçip bir el aynası veya hatta selfie çubuğundaki cep telefonu kullanarak vulva incelenir.
- Bir el ile ayna tutulur ve diğer el ile vulva incelenir.
- Görme (göz) ve dokunma (el) yoluyla vulvanın bölümleri incelenir.

Genel Muayene (Göz ile muayene)

- Tüm dış genital bölge incelenir. Kasık kıllarının üst kısmı kontrol edilir ve cildin her bir bölgesine bakılır. İşaret ve orta parmaklar kullanılarak labia (vajinal açıklığın etrafındaki cilt kıvrımları) nazikçe açılır ve dış genital bölge görsel olarak incelenir.
- Normal vulva kahverengi, pembe veya ten rengidir, beyaz veya kızarıklık alanlar yoktur. Yeni çil veya ben olup olmadığına bakılır.
- Özellikle klitoris etrafındaki deri kıvrımlarına bakılır.
- İç dudakları ayırarak biraz daha derine bakılır.

Ayrıntılı Muayene (El ve göz ile muayene)

- Saat 12 pozisyonundan başlayarak klitorise odaklanılır.
- Dış dudaklar parmaklarla nazikçe ayrılır. Her iki taraftaki büyük dudaklara hassas bir baskı uygulanır ve saat yönünde hareket ederek saat 12 pozisyonuna dönene kadar devam edilir.
- İşlem her iki taraftaki küçük dudaklar için tekrarlanır.

- Klitoris herhangi bir anormallik veya değişiklik açısından incelenir. Mümkmünse klitoris başlığı nazıkçe geri çekilmelidir.
- Vulva Derisini ayırmak unutulmamalı; anormallikler, liken Sklerozdan kayanaktan bu vulva kanseri (beyaz ok) gibi iyi gizlenebilir.
- Vestibölün muayenesine geçilir; vajinal açıklığın etrafındaki mukozal kısım.
- Son olarak, perianal bölgeyi herhangi bir anormallik veya değişiklik açısından incelemek için aşağı doğru hareket edilir (The British Society for the Study of Vulval Disease, 2025; National Vulvodynia Association, 2025; Vulvar Self-Examination Womens' Guide, 2025; Bisoy ve ark., 2025).

KKVM Sırasında Nelere Dikkat Edilmeli?

- Görünümde değişiklikler, örneğin yeni bir ben, siğil, yumru veya diğer büyümeler; cilt renginde değişiklikler, örneğin beyaz, kızarmış veya kahverengi cilt lekeleri; kesikler veya yaralar, cildin kalınlaşması veya pürüzlenmesi, siğil benzeri lezyonlar, ülserler veya yaralar, özellikle iyileşmeyenler.
- Cildin hissiyatında değişiklikler olup olmadığı kontrol edilir, ağrı, kaşıntı veya başka rahatsızlık hissedilen bölgelere, topikal tedavilere yanıt vermeyen kalıcı kaşıntı veya ağrıya dikkat edilmelidir.
- Vulvanın görsel muayenesi sırasında, herhangi bir kitle olup olmadığını kontrol etmek için vulva cildine hafifçe bası uygulanır (Royal College of Nursing, 2023; National Vulvodynia Association, 2025).

Cep Telefonlarının Güvenli Kullanımı

KKVM için telefonun güvenli yollardan kullanılabilir. Cep telefonları cilt lezyonlarının fotoğraflarını çekmek ve bunları zaman içinde izlemek için yararlı olabilir. Ancak fotoğraflar otomatik olarak Buluta yüklenebilir ve gizlilik her zaman garanti edilmez. Bazı ticari olarak satılan cilt izleme uygulamaları, samimi fotoğrafları parola korumasıyla ayrı ayrı saklamaya olanak tanır. Bunlar bir alternatif olarak düşünülebilir (The British Society for the Study of Vulval Disease, 2025).

KKVM Ne Sıklıkla Yapılmalı?

KKVM, adet dönemleri arasında, tercihen her ayın aynı zamanında yapılmalıdır. Cinsel olarak aktif tüm kadınlar ve 18 yaş üstü kadınlar yapmalıdır. Düzenli kendi kendine muayeneler, kadının vulvasındaki anormallikleri tespit etme konusunda daha çok kendisine güvenmesine yardımcı olacaktır (National Vulvodynia Association, 2025).

Hastalara/Bireylere KKVM Öğretilmesi

1. Destekleyici Bir Ortam Oluşturma: Hastalarla KKVM hakkında konuşmaya elverişli, rahat ve özel bir ortam yaratılır. Açık iletişim teşvik edilir ve muayene süreciyle ilgili olabilecek endişeleri veya soruları ele alınır (ESG♀ PREVENTIVE, 2025).

2. Eğitim Materyalleri Sağlama: KKVM'nin önemini açıklayan, uygulanmasıyla ilgili adım adım talimatlar sağlayan ve özellikle yanma, kaşıntı, ağrı, akıntı gibi semptomlar gelecekte ortaya çıkarsa muayene sırasında hangi anormalliklerin aranacağını belirten yazılı veya görsel kaynaklar sunulur (ESG♀ PREVENTIVE, 2025).

3. Tekniği Gösterme: KKVM 'ni gerçekleştirmek için uygun tekniği görsel olarak göstermek için anatomik modeller veya çizimler kullanılır. Muayeneyi gerçekleştirirken titizliğin ve tutarlılığın önemi vurgulanır (ESG♀ PREVENTIVE, 2025).

4. Bireyleri Uygulama Boyunca Yönlendirme: Hastalar, ihtiyaç duydukları alanı ve gizliliği sağlayarak KKVM uygulaması yapmaya teşvik edilir. Hastanın tekniği anladığından ve bağımsız olarak gerçekleştirme konusunda kendine güvendiğinden emin olunur (ESG♀ PREVENTIVE, 2025).

5. Düzenli Muayenenin Önemi Vurgulama: Her ay (ayda bir) düzenli KKVM 'nin gerekliliği vurgulanır, anormal bulguların fotoğraflarının çekilmesi önerilir ve desteklenir ve bireyler/hastalar daha ileri değerlendirme için herhangi bir değişiklik veya anormalliği derhal bildirmeye teşvik edilir (ESG♀ PREVENTIVE, 2025).

Sağlıklı Bir Vulva İçin Kendi Kendine Bakım Uygulamaları ve Öneriler

Vulva Neden Özel Bakıma İhtiyaç Duyar?

Vulva, mons pubis, labia minora ve labia majora, klitoris, vestibül ve perianal bölgeyi içerir. Vulvanın derisi, ağzınızın dudaklarına çok benzer. Her iki bölge de tahriş edici yüzeylere ve maddelere maruz kalır. Her ikisi de kuruyabilir veya çatlayabilir. Her ikisinin de sabunla temizlenmesi veya ovulması gerekmez. Bunun yerine, dudaklar ve vulva, cildi korumak için gerektiği sıklıkta kullanılan yağ veya parafin bazlı bir merhemle nemlendirilmeyi tercih edin.

Vulvaya bakım uygulamak vulva ve vajina sağlığı için önemlidir. Vulva sağlığını korumak ve geliştirmek için bazı bakım uygulamaları vardır.

1. İç Çamaşırı:

- Arası tam pamuklu iç çamaşırları en iyisidir. Rengi önemli değil. Bacak ve bel kısmında lastik bulunanlardan kaçının.

- "Sızdırmaz" veya regl dönemi iç çamaşırları genellikle içlik veya ped kullanmaktan daha iyi bir seçenektir. İç çamaşırları hipoalerjenik çamaşır ürünleriyle yıkanmalıdır.

- Mümkünse uyurken iç çamaşırı giymeyin. Bu konuda kendinizi rahatsız hissediyorsanız, bol pamuklu boxer şort veya pijama altı bir seçenek olabilir.

2. Giyim:

- Tayt, çorap, yoga pantolonu, vücut şekillendirici ve diğer dar giysilerden, özellikle de polyester, likra ve suni ipek gibi sentetik elyaflardan yapılmış giysilerden kaçın.

- Dar pantolonlar ve kot pantolonlar vulvavajinal ağrıyı artırabilir veya cildi tahriş edebilir.

- Islak mayo veya dalgıç kıyafetlerini mümkün olan en kısa sürede çıkarın.

3. Çamaşır:

- Hipoalerjenik çamaşır ürünleri bulmaya çalışın.

- Deterjanları giysilerden iyice, belki de çift durulama programıyla durulayın.

- Önerilen deterjan miktarının yarısını kullanın.

Yumuşatıcılardan ve kurutma mendillerinden kaçın. Çamaşır veya kurutma makinenizde antibakteriyel, antiviral veya maya önleyici olduğunu iddia eden ürünleri kullanmayın.

Vulvayı Temizlemek, Nemlendirmek ve Bakımını Yapmak İçin Ne Yapmalıyım?

1. Duş Alma:

- Vulvada sabun kullanmaktan kaçın. Bunun yerine sorbelen krem, sulu krem veya emülsifiye edici merhem gibi yumuşatıcılar kullan. Sabun kullanmaya karar vererseniz, hafif, kokusuz ve boyasız bir ürün seçin.

- Vulvaya şampuan temas etmesinden kaçın.

- Vulvayı temizlemek için ellerinizi kullan. Lifler ve ovma bezleri cildi tahriş eder.

- Cildi nazikçe kurulayın.

- Soğuk ayarda bir saç kurutma makinesi, ulaşılması zor bölgeleri kurutabilir.
- Aşırı temizlik, özellikle sabun kullanılıyorsa, semptomları kötüleştirebilir.

2. Banyo:

• "Oturma" banyoları, ameliyat veya biyopsilerden sonra vulva iyileşmesine yardımcı olur. Bir küveti veya büyük bir leğeni ılık suyla doldurun. Günde 2-3 kez 10-20 dakika oturun. Bir tutam epsom tuzu, deniz tuzu veya karbonat kullanılabilir. Sabun eklemeyin.

• Sabunlu köpük banyoları, çocuklarda ve yetişkinlerde yaygın bir tahriş nedenidir.

3. Tuvalet ve Bağırsak Sağlığı:

• Tuvaleti kullandıktan sonra cildi suyla durulamak, kağıtla silmekten daha az tahriş edicidir. Sıkma şişesi (peri-şişe) bu konuda yardımcı olabilir.

• Tuvalet kağıdı kullanıyorsanız, parfümlü, boyalı veya aloe vera içeren ürünlerden kaçınin.

• Cildi tuvalet kağıdından korumak için bağırsak hareketlerinden önce bariyer merhem kullanın. Tuvalet kağıdındaki mineral yağ, bağırsak hareketinden sonra temizliğe yardımcı olur.

• Bebek ve yetişkin ıslak mendillerinden kaçınin; bunlar parfüm ve kimyasallarla doludur.

• Kabızlığı önlemek için günde en az 2 litre su için.

• Yüksek lifli meyve ve sebzeler tüketin ve gerektiğinde lif takviyeleri kullanın.

• Tuvalete gitme ihtiyacı hissettiğinizde, eve kadar ertelemek yerine, gidin.

• Bağırsaklarınızın iyi çalışmasını sağlamak için düzenli egzersiz rutini uygulayın.

4. Pubik Kıllar:

• Kasık kıllarının olması sağlıklı ve doğaldır. Daha kısa kasık kılları istiyorsanız, saç kesme makinesiyle cildinize yakın bir yerden kesin.

• Tıraş olmak enfeksiyon ve cilt sorunları riskinizi artırır.

• Tüy dökücü kremler tahriş edici kimyasallar içerir.

• Lazer epilasyon bazı kişiler için bir seçenektir.

Yumuşatıcılar / koruyucu yağlar ve merhemler:

- Cildi korumak ve nemlendirmek için günde en az bir kez yumuşatıcı kullanın.

- Bitkisel, hindistan cevizi veya zeytinyağı, Dermeze (beyaz yumuşak parafin ve sıvı parafin), emülsifiye edici merhem ve Vazelin (beyaz yumuşak parafin) seçenekleriniz arasındadır.

- Seçtiğiniz yumuşatıcı yanma, batma veya kızarıklığa neden oluyorsa, reaksiyona neden olan bir bileşen içeriyor olabilir. Rahatlatıcı bir seçenek bulana kadar farklı seçenekler deneyin.

- Uyurken kaşınıyorsanız, yatmadan önce bir kat koruyucu merhem veya yağ uygulayın. Kaşıntılı rahatsızlıkları olan bazı kişiler, tırnaklarının cilde zarar vermesini önlemek için geceleri pamuklu eldiven giymelidir.

5. Kaçınılması Gereken Ürünler:

- Benzokain veya neomisin içeren her şey
- 'Kadınlara özel' deodorantlar, duş jelleri veya 'kaşıntı önleyici' kremler
- Çamaşır suları ve dezenfektanlar
- Mısır nişastası veya talk içeren pudralar
- Köpük banyoları ve duş jelleri
- Lanolin, çay ağacı, aloe, okaliptüs ve papaya bazlı ürünler
- Yalnızca vulva uzmanınız tarafından önerilen ürünleri kullanmaya çalışın
- Sizi daha önce muayene etmemiş eczacıların veya doktorların önerdiği ürünleri satın almayın.

Peki ya Regl Dönemleri, İdrar Kaçırma, Cinsel İlişki ve Diğer Aktiviteler?

1. Regl Dönemleri Ve Mesane Sızıntısı:

- Vulva derisi, ıslak bir şey üzerine temas ettiğinde tahriş olur. Pedler alerjiye neden olan kimyasallar ve parfümler içerebilir.

- Regl sıklığınızı ve sürenizi azaltmak faydalı olabilir. Seçenekler arasında sürekli oral kontraseptif haplar (OKP), sürekli vajinal halka, progesteron içeren rahim içi araçlar, kolda progesteron çubuğu veya progesteron enjeksiyonu kullanılabilir. Kanamayı önlemek mümkün değilse, tamponlar, adet kabı veya %100 pamuklu kokusuz pedler iyi seçeneklerdir.

- Regl döneminde "sızdırmaz" iç çamaşırları, uzun vadede tek kullanımlık ped ve tamponlardan daha rahat ve daha ucuz olabilir.

- Mesane sızıntısı her yaştan insanda yaygındır. Bu sorunu nasıl yöneteceğinizi konusunda aile hekiminizle veya bir uzmanla görüşün.

- Çay, kahve, enerji içecekleri ve gazlı içecekler gibi mesane tahriş edici maddelerden kaçının.

- Mesane sızıntısını azaltmak için bir pelvik taban fizyoterapistiyle çalışın.

2. Cinsellik:

- Bazı insanlar cinselliği rahatsız edici veya zevksiz bulur. Ağrısız aktivitelerde bulunun ve vajinaya bir şey girmeden önce uyarıldığınızdan emin olun.

- Menopozdan sonra birçok kişi östrojenli jeller veya fitillerin rahat cinsel ilişkiye devam etmek için faydalı olduğunu düşünür. Östrojen kullanamayanlar için vajinal nemlendiriciler başka bir seçenektir.

- Su bazlı bir kayganlaştırıcı kullanılmalı, örneğin Aloe Cadabra.

- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon riski varsa prezervatif kullanılmalıdır.

Prezervatifler su bazlı veya silikon bazlı kayganlaştırıcılarla birlikte kullanılmalıdır, yağ bazlı kayganlaştırıcılarla değil. Spermitler önerilmez.

- Bazı insanlar prezervatiflerin cildi tahriş ettiğini düşünür. Prezervatifi hastalık önlemek yerine doğum kontrolü için kullanıyorsanız, hamileliği önlemek için başka bir yönteme geçmeyi düşünün.

- Cinsel ilişkiden sonra idrar yapın ve cildinizi soğuk suyla durulayın. Cinsel ilişkiden sonra yanma hissi varsa, soğuk kompres veya oturma banyosu deneyin ve bariyer merhemi uygulayın. Doktorunuzdan topikal bir anestezik, örneğin lidokain reçete etmesi istenebilir. Bir kat el havlusuna buz veya dondurulmuş jel paketi sarılıp ilişkiden sonra 15 dakika boyunca vulvaya uygulanabilir.

Bu her seferinde devam ederse, doktorunuza veya hemşirenize görünmek için randevu alın.

- Silikon bazlı kayganlaştırıcılar ozmolalite sorununu ortadan kaldırır ancak daha yüksek (nötr) pH değerine sahip olabilirler. Su bazlı kayganlaştırıcılara göre daha kaygan ve daha uzun ömürlü olma eğilimindedirler. Sık cinsel ilişkiye giren kişiler için daha iyi bir seçenek gibi görünmektedirler.

- Yağ bazlı kayganlaştırıcılar arasında zeytinyağı, hindistancevizi yağı, E vitamini yağı veya diğer yumuşak yağlar gibi kokusuz, boyanmamış yağlar bulunur. Bunlar prezervatiflerle birlikte kullanılmamalıdır. Bunlar genellikle vajinanın içinden ziyade vulva ve vestibüle odaklanır. Ucuzdurlar ve kolayca

bulunabilirler. Cinsel ilişkide kullanmadan önce diğer cilt yüzeylerinde denemek önemlidir.

3. Fiziksel Aktiviteler:

- Vulva rahatsızlığınız varsa ve işte uzun süre oturuyorsanız, üzerine oturmak için köpük bir simit almayı düşünün.

- Klorlu havuzlar ve jakuziler cildi tahriş edebilir. Tuzlu su havuzları daha iyi olabilir. Islak mayonuzu en kısa sürede değiştirin.

- Bisiklete binmek ve ata binmek vulva ağrısını daha da kötüleştirebilir.

- Bisiklete binme gibi vulvaya doğrudan baskı uygulayan egzersizlerden kaçınılmalı.

- Vulvar bölgede çok fazla sürtünmeye neden olan yoğun egzersizler sınırlandırılmalı. Esneme ve gevşeme egzersizleri öğrenilmeli.

- Pelvik taban aşırı aktifse, yoğun karın kası antrenmanı semptomları daha da kötüleştirebilir. Bir pelvik taban fizyoterapisti bu konuda yardımcı olabilir.

Ya Semptomlarım Kötüleşmeye Devam Ederse Ne Yapmalıyım?

- Kendi kendinize teşhis koymaktan ve tedavi uygulamaktan kaçının. Pamukçuk dışında birçok rahatsızlık ağrı ve kaşıntıya neden olur. Birçok eczane ürünü tahriş veya alerjiye neden olur ve doktorunuza gittiğinizde yanlış sonuçlar almanıza neden olabilir.

- Yukarıda açıklanan önerileri deneyin ve kaşıntıya yardımcı olması için antihistaminik bir tablet almayı düşünün.

- En kısa sürede randevu almak için arayın. Doktorunuz veya hemşireniz sizi muayene etmezse, muayene eden başka bir sağlık uzmanı bulun. Unutmayın ki birçok kişi teşhis konulmadan ve faydalı bir tedavi uygulanmadan önce birkaç doktora gider.

1. Giyim ve Çamaşır

- Tamamen beyaz pamuklu iç çamaşırı ve bol pantolon veya etek giyilmeli.

- Külötlü çorap yerine diz üstü veya uyluk hizasında çorap giyilmeli.

- Islak mayo ve spor kıyafetleri hemen çıkarılmalı.

- Dermatolojik olarak onaylanmış Purex veya Clear gibi deterjanları kullanılmalı.

- Vulvaya temas eden iç çamaşırlarını ve diğer giysileri çift yıkamada yıkanmalı.

- İ amaşırlarınızda yumuşatıcı kullanılmamalıdır.

2. Hijyen

- şampuanın vulva bölgesine temas etmesinden kaçınılmalı.
- Yumuşak, beyaz, kokusuz tuvalet kağıdı kullanılmalı
- Köpüklü banyo, kadın hijyen ürünleri, parfümlü kremler veya sabunlar kullanmamalı.
- Vulva sadece soğuk veya ılık suyla yıkanmalı.
- Mesane dolmadan idrar yapılmalı ve sonrasında vulva su ile yıkanmalı.
- Beslenmenize lif ekleyerek ve gün boyunca bol sıvı, özellikle su içerek kabızlık önlenmeli.
- Yüzde yüz pamuktan yapılmış adet pedleri ve tamponları kullanılmalı.

(Graziottin, 2024, National Vulvodynia Association, 2025; Cleveland Clinic, 2025; IOWA Health Care, 2025; Australia & New Zealand Vulvovaginal Society, 2025).

Sonuç

Sağlığınız için yapabileceğiniz en iyi şeylerden biri vulvanızı tanımaktır. Bu, üreme ve cinsel sağlığınızı korumak için nasıl çalıştığını anlamak anlamına gelir. Çoğu zaman, cinsel anatomi yalnızca üremeyle sorumlu olan kısımlara indirgenir: vajina, uterus, fallop tüpleri ve yumurtalıklar. Ancak vulvanız hem üremede hem de sağlıklı, cinsel bir insan olarak refahınızda önemli bir rol oynar. Vulvanıza, anatominizin herhangi bir temel parçasına gösterdiğiniz özenle bakınız.

Kaynaklar

- Acar BT, Oter EG, Aksu H, Dündar T, Özsoy S, & Başlı M. (2023). Kadınların Vulva Sağlığı ile İlgili Bilgi ve Davranışları. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(3), 533-542.
- Australia & New Zealand Vulvovaginal Society. <https://t203.members.ms.com/public/203/files/Patient%20Information/Vulval-care-advice.pdf> 23. Erişim Tarihi:23.12.2025
- Bisoyi D, Senapati A, Sahu R R, & Pradhan R R. (2025). Vulval self-examination and mobile selfie. *Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*• Volume, 7(1), 125-127.
- Choi JS, & Park M. (2019). Factors predicting young women's willingness to conduct vulvar self-examinations in Korea. *Health care for women international*, 40(6), 653-664.
- Cleveland Clinic. Vulva. <https://my.clevelandclinic.org/health/body/vulva> 18.012.2025
- Dündar T, Aksu H, Öter EG, Acar BT, & Özsoy S. (2024). Development and Effectiveness of a Mobile Application for Vulvar Self-examination: A Quasi-Experimental Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 28(4), 365-370.
- ESG♀ PREVENTIVE. Teaching Vulvar Self-Examination (VSE) To Patients, A Comprehensive Guide For Healthcare Professionals. https://www.worldgoday.org/media/2024/09/VSE-for-health-care-professionals_final.pdf, Erişim Tarihi: 12.12.2025.
- Graziottin, A. (2024). Maintaining vulvar, vaginal and perineal health: Clinical considerations. *Women's Health*, Volume 20: 1–19 doi: 10.1177/17455057231223716
- IOWA Health Care. Vulvar skin care guidelines. Patient Education. <https://uihc.org/educational-resources/vulvar-skin-care-guidelines> Erişim Tarihi: 23.12.2025
- Kaya Y, Şayık D, Bilgin M. (2021). The Effect of an Educational Program on the Knowledge Level of Menopause. *Eskisehir Med J*, 2 (3): 158-165. doi: 10.48176/esmj.2021.34
- Lawhead RA. (1988). Vulvar self-examination. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158(5), 1238-1238.
- National Vulvodynia Association (NVA). Vulvar Self-Examination. <https://www.nva.org/learnpatient/vulvar-self-examination/> Erişim Tarihi: 05.12.2025.

- National Vulvodynia Association (NVA). Improving Women's Health. <https://www.nva.org/learnpatient/self-help-strategies/> Erişim Tarihi: 23.12.2025
- National Vulvodynia Association. Gynecological Anatomy. <https://www.nva.org/learnpatient/gynecological-anatomy/> Erişim Tarihi: 18.11.2025
- NewYork-Presbyterian Health Library. Vaginal Self-Examination (VSE), <https://www.nyp.org/healthlibrary/tests/vaginal-self-examination-vse> Erişim Tarihi: 23.12.2025.
- Preti M, Selk A, Stockdale C, Bevilacqua F, Vieira-Baptista P, Borella F, & Benedetto C. (2021). Knowledge of vulvar anatomy and self-examination in a sample of Italian women. *Journal of lower genital tract disease*, 25(2), 166-171.
- Royal College of Nursing, 2023. Genital Examination in Women. <https://www.rcn.org.uk/Professional-Development/publications/rcn-genital-examination-in-women-uk-pub-011-162> Erişim Tarihi: 23.12.2025.
- Sacher BC. (2015). The normal vulva, vulvar examination, and evaluation tools. *Clinical obstetrics and gynecology*, 58(3), 442-452.
- Taşkın, L. Jinekolojik Kanserler ve Bakım. İçinde: Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. Genişletilmiş XIII. Baskı. Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara, 2016. ss: 775-823
- The British Society for the Study of Vulval Disease. Vulval Self-Examination for Women at Increased Risk of Vulval Cancer <https://bssvd.org/wp-content/uploads/2021/05/VSE-Brochure-.pdf> Erişim Tarihi: 23.12.2025.
- Vulvar Self-Examination Womens' Guide. https://www.worldgoday.org/media/2024/09/VSE-for-patients_finals.pdf. Erişim Tarihi:23.12.2025

BÖLÜM 84

Kanser ve Obezitede Besin Desteklerinin Kullanımı: Klinik Yaklaşımlar ve Kanıta Dayalı Uygulamalar

Gökhan Dege¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Orcid ID: 0000-0001-9237-770X

1. Obezite ve Kanser İlişkisi

Obezite, modern onkolojide önlenabilir kanser nedenleri arasında tütün kullanımının hemen ardından ikinci sırada yer alan ve sigara içmeyen popülasyonda tek başına en yaygın önlenabilir karsinogenez tetikleyicisi olan sistemik bir patolojidir.(Lauby-Secretan et al., 2016) Epidemiyolojik veriler, yetişkinlerde gelişen kanser vakalarının yaklaşık %5 ila %10'unun doğrudan fazla vücut ağırlığına bağlı olduğunu ortaya koymaktadır.(Lauby-Secretan et al., 2016); (Renehan et al., 2008) Obezite, başta endometrial, hepatobiliyer, kolorektal, postmenopozal meme, pankreas, böbrek, mide, özofagus adenokarsinomu, yumurtalık, safra kesesi, tiroid ve prostat kanseri olmak üzere en az 13 farklı kanser türünün riskini anlamlı derecede artırmaktadır.(Lauby-Secretan et al., 2016); (Renehan et al., 2008); (Ligibel et al., 2016) Endometrial ve hepatobiliyer kanserler gibi spesifik neoplazilerde, tanı alan yeni onkolojik vakaların yaklaşık %50'si doğrudan obeziteye atfedilmektedir.(Renehan et al., 2008) Geniş ölçekli kohort çalışmalarından elde edilen veriler, vücut ağırlığının en az %10'undan fazlasının cerrahi prosedürler (n = 30.318) veya glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistleri (n = 1.651.452) vasıtasıyla kaybedilmesinin kanser insidansında modest ancak klinik olarak anlamlı bir azalma sağladığını göstermektedir.(Renehan et al., 2008)

Obezitenin karsinogenez sürecini tetiklemesi, "adiposopati" (hastalıklı veya disfonksiyonel yağ dokusu) olarak tanımlanan ve lokal ile sistemik homeostazi bozan patolojik süreç üzerinden gerçekleşir.(Lauby-Secretan et al., 2016) Yağ dokusunun vasküler beslenmeyi açacak düzeyde kontrolsüz büyümesi hücrel düzeyde lokal hipoksiye neden olur.(Lauby-Secretan et al., 2016); (Iyengar et al., 2016) Hipoksi, hipoksiyle indüklenen faktörlerin (HIF) ekspresyonunu artırarak tümör hücrelerinin hayatta kalmasını, anjiyogenezi ve invazyonu uyarır.(Iyengar et al., 2016) Aynı zamanda disfonksiyonel adipoz doku, sistemik dolaşıma pro-inflamatuar sitokinler salgılar.(Lauby-Secretan et al., 2016); (Renehan et al., 2008) Bu süreçte pro-tümörjenik adipokinler olan leptin, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) seviyeleri yükselirken, anti-inflamatuar ve anti-tümörjenik bir adipokin olan adiponektin seviyesi azalır.(Lauby-Secretan et al., 2016); (Renehan et al., 2008); (Iyengar et al., 2016) Kronik düşük dereceli inflamasyon, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına yol açarak hücrel DNA hasarına ve genomik instabiliteye neden olur.(Lauby-Secretan et al., 2016); (Renehan et al., 2008)

Metabolik düzeyde obezite, insülin direnci ve buna bağlı gelişen hiperinsülinemi ile karakterizedir.(Iyengar et al., 2016); (Avgerinos et al., 2019) İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile yüksek düzeyde yapısal homoloji gösterdiğinden, aşırı insülin artışı IGF-1 yollarını uyarır.(Lauby-Secretan et al., 2016); (Iyengar et al., 2016); (Avgerinos et al., 2019) Bu durum, hücre proliferasyonu ve sağkalımında kritik rol oynayan fosfatidilinositol-3

kinaz/Akt/mTOR (PI3K/Akt/mTOR) yolağını aktive ederek tümörün büyümesini uyarır.(Iyengar et al., 2016) Ayrıca, artan sitokin üretimi endotel disfonksiyonuna ve hücre dışı matris anomalilerine yol açarak kanser hücrelerinin damar içine geçişini (intravazasyon) kolaylaştırır ve metastazı tetikler.(Lauby-Secretan et al., 2016) Tümör mikroçevresindeki bağışıklık yanıtı da obezite nedeniyle baskılanır; sitotoksik CD8+T hücrelerinin fonksiyon kaybı, doğal öldürücü (NK) hücrelerin inaktivasyonu ve miyeloid kökenli baskılayıcı hücrelerin (MDSC) birikimi, tümörün immün sistemden kaçışını hızlandırır.(Lauby-Secretan et al., 2016); (Iyengar et al., 2016)

Obezitenin değerlendirilmesinde beden kitle indeksi (BMI) standart bir metrik olsa da, bel çevresi ile ölçülen santral adipozite onkolojik risk tahmininde sıklıkla BMI'ı aşan bir hassasiyet göstermektedir.(Iyengar et al., 2016) Ek olarak, "Obezite Paradoksu" olarak tanımlanan fenomen, bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri (ICI) ile tedavi edilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC), renal hücreli karsinom, melanoma ve hepatoselüler karsinom gibi bazı kanser türlerinde yüksek BMI veya korunmuş iskelet kısı kütlesinin paradoksal olarak daha iyi genel sağkalım ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.(Lennon et al., 2016)

Patolojik Süreç / Değişken	Hücresel ve Sistemik Mekanizmalar	Klinik ve Onkolojik Yansımaları
İnflamatuvar ve Sitokin Yolakları	TNF- α , IL-6, IL-1 β 17 salınımı; Th1 ve Th17 hücrelerinin diferansiyasyonu (Iyengar et al., 2016; Lauby-Secretan et al., 2016).	IL-Kronik inflamasyon, DNA hasarı, endotel disfonksiyonu, matriks anomalileri ve intravazasyon (Lauby-Secretan et al., 2016).
Hormonal ve Metabolik Bozukluklar	İnsülin direnci, hiperinsülinemi, artmış IGF-1, PI3K/Akt/mTOR yolağını östrojen biyosentezi ve serbest androjen artışı (Avgerinos et al., 2019; Iyengar et al. 2016; Lauby-Secretan et al., 2016).	hormon uyarılması; hormon kanserlerin proliferasyonu (Iyengar et al., 2016).
Bağışıklık Sistemi Baskılanması	Doğal öldürücü (NK) hücrelerin inaktivasyonu; sitotoksik CD8+T hücrelerinin lipid yoksunluğu ve tükenmesi; MDSC birikimi (Iyengar et al., 2016).	Tümörün bağışıklık sisteminin denetiminden kaçması ve metastazın kolaylaşması(Iyengar et al., 2016).
Mikrobiyota Disbiyozu	<i>Akkermansia muciniphila</i> azalması; <i>Bilophila</i> popülasyonunun aşırı artışı (Renehan et al., 2008).	Lokal ve sistemik oksidatif stres artışı, bağırsak epitel bariyerinin bozulması (Renehan et al., 2008).
Solunumsal ve Sistemik Hipoksi	Obeziteye bağlı uyku apnesi ve oksijenasyonu bozuklukları (Lauby-Secretan et al., 2016).	Sistemik hipoksiye bağlı karsinojenik hücre

Kansere zemin hazırlayan diyet bileşenlerinin kümülatif etkisi de obeziteyle birleştiğinde katlanmaktadır. Obezite ile ilişkili diğer risk faktörlerinin (fiziksel inaktivite, alkol, düşük lif ve kalsiyum alımı, yüksek kırmızı ve işlenmiş et tüketimi) kümülatif nüfus atfedilebilir kesri (PAF), sigara kullanımının bireysel risk oranını geçmektedir.(Lauby-Secretan et al., 2016) İşlenmiş, tuzlanmış veya tütülenmiş etler mide kanseri riskini artırırken; basit karbonhidratlar, şekerle tatlandırılmış içecekler ve aşırı kalori alımı (tüm kanser vakalarının yaklaşık 'u ile ilişkilidir) meme, kolon, pankreas ve endometriyum kanserlerine zemin hazırlamaktadır.(Lauby-Secretan et al., 2016); (Gupta et al., 2013)

2. Kanser Hastalarında Kullanılan Besin Destekleri

Onkoloji hastalarında malnütrisyon prevalansı %40 ile %80 arasında değişmekte olup, hastaneye yatırılan hastalarda bu oran %84.7'ye kadar çıkabilmektedir.(Baldwin et al., 2012) Özellikle üst gastrointestinal (Gİ) kanserler ve pankreas kanserlerinde malnütrisyon oranı %70'e ulaşırken, kolorektal kanser hastalarında bu oran %40 civarındadır.(Arends et al., 2021) Kanser kaşeksisi ve malnütrisyon; kemoterapi toleransını düşürür, tedavi kesintilerine yol açar, cerrahi komplikasyonları artırır, hastanede kalış süresini uzatır ve mortaliteyi anlamlı ölçüde yükseltir.(Baldwin et al., 2012); (August & Huhmann, 2009); (Ravasco et al., 2005) Gastrointestinal kanser cerrahisi geçiren hastalarda gelişen postoperatif komplikasyonlar, adjuvan tedavilerin gecikmesine veya uygulanamamasına neden olarak uzun vadeli sağkalım oranlarında %20 ila %35 arasında bir düşüşe yol açmaktadır.(Arends et al., 2021)

Bu patolojik süreçlerin önlenmesinde yüksek proteinli oral nutrisyonel desteklerin (enerjinin en az 'sinin proteinden geldiği formüller - YPOND) kullanımı klinik olarak kanıtlanmış yararlar sunmaktadır.(Baldwin et al., 2016) Yapılan meta-analizler (29 randomize kontrollü çalışma, n = 2.279), günde 580 kcal ortalama enerji ve 34g protein sağlayan YPOND formüllerinin, onkolojik cerrahi veya kemoradyoterapi alan hastalarda komplikasyon oranlarını her 1000 hastada 101 vaka azaltarak (tedavi edilmesi gereken hasta sayısı – NNT = 12) hastanede kalış süresini ortalama 0.26 gün kısalttığını ortaya koymuştur.(Baldwin et al., 2016) OND formülleri, yağsız kütle indeksi ve albümin seviyelerini yükseltirken, kemoterapi toleransını ve genel yaşam kalitesini artırmaktadır.(Ravasco et al., 2005); (Baldwin et al., 2016)

Kanser hastalarında tedaviye bağlı yan etkilerin ve toksisitenin hafifletilmesinde besin destekleri ve nutrasötiklerin kanıta dayalı etkinlik seviyeleri çeşitlilik göstermektedir:

Destek Grubu / Klinik Kullanım Alanı ve Bulgular	Kanıt Düzeyi ve Güvenlik Sınırları
Yüksek Proteinli Bileşik	
OND (YPOND)	Postoperatif komplikasyonların Orta Seviye Kanıt: Klinik yan azaltılması, hastanede kalış süresinin etkiler minimaldir; böbrek kısıltılması ve vücut fonksiyonları izlenmelidir kompozisyonunun korunması (Baldwin et al., 2016). (Baldwin et al., 2016; Ravasco et al., 2005).
Amino Asitler ve Proteolitik Enzimler	Radyasyona bağlı gelişen dermatit Orta Seviye Kanıt: Klinik şiddetinin azaltılması (Ladas., 2014; uygulamada güvenlidir, Worthington., 2011). sadece hafif sindirim semptomları görülebilir (Ladas., 2014).
N-Asetil Sistein (NAC)	Özellikle gastrointestinal sistem Orta Seviye Kanıt: Ciddi yan kanserlerinde kemoterapiyle etki bildirilmemiştir; indüklenen periferik nöropatinin kemoterapi şemalarıyla (KİPN) önlenmesi (Ladas., 2014; uyumludur (Ladas., 2014; Worthington., 2011). Worthington., 2011).
Glutamin, Çinko, Probiyotikler ve Melatonin	Radyasyon veya kemoterapinin Düşük / Çok Düşük Seviye tetiklediği oral mukozitin önlenmesi ve Kanıt: Çinkoda doza bağlı yönetimi (Ladas., 2014; Worthington., bulantı ve metalik tat yan 2011). etkileri izlenmektedir (Ladas., 2014).
Kurcumin (Zerdeçal)	p53 bağımlı apoptozun Adjuvan anti-kanser aktivite; uyarılması, NF-κB ve AP-1 inhibisyonu, anjiyogenez ve düşük biyoyararlanım ve VEGF baskılanması (Gupta et al., riskleri mevcuttur (Gupta et al., 2013).
Tinospora cordifolia (Guduchi)	Endojen antioksidan sistemlerin Geleneksel tıp kökenli uyarılması ve immünomodülasyon adjuvant; standart onkolojik yoluyla yaşam kalitesinin artırılması ilaçlarla etkileşim potansiyeli (Gupta et al., 2013). yüksektir (Gupta et al., 2013).
Yüksek Doz A Vitamini, E Vitamini ve Beta-Karoten	Genel antioksidan destek amacıyla Zararlı Etki Riskine Sahip kontROLSÜZ yüksek doz kullanımı Düşük Kanıt: Akciğer ve prostat kanserlerinde mortalite ve insidans artışı riski (Ladas., 2014 Lawenda., 2008).

Hastaların oral nutrisyonel desteklere uyumu (gerçek tüketilen miktarın önerilen doza oranı), tedavinin başarısında belirleyici bir faktördür.(Baldwin et al., 2012) Bilgi, Tutum ve Uygulama (KAP) modeline göre analiz edilen uyum parametreleri; hastaların eğitim seviyesi, sosyal destek sistemleri, OND lezzet ve tolere edilebilirliğine bağlı hasta memnuniyeti, aile üzerindeki finansal yük, öz-yeterlilik algısı ve hastane sürecinde aile refakatçisinin varlığı ile doğrudan ilişkilidir.(Baldwin et al., 2012) Bu nedenle, takviye tedavilerinde hasta ve aile

eğitimi uyumun ve klinik çıktının iyileştirilmesi açısından zorunludur.(Baldwin et al., 2012)

3. Obezite Tedavisinde Nutrasötikler

Obezite, olgun adipositler, preadipositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve bağışıklık hücrelerinin karmaşık bir parakrin ve endokrin iletişim ağı içinde bulunduğu “obesozom” doku mikroçevresi tarafından yönetilir.(De Lorenzo et al., 2022) Obez bireylerde bu ağ, enerji dengesinin bozulması, preadipositlerin farklılaşarak çoğalması (adipojenez) ve adipositlerde aşırı lipid depolanması (hipertrofi) yönünde kaymıştır.(De Lorenzo et al., 2022) Bu süreçte NLRP3 inflamozomunun uyarılması, pro-inflamatuar M1 benzeri makrofaj polarizasyonunu ve TNF- α , IL-6 salınımını tetikler.(De Lorenzo et al., 2022)

Obezitenin çoklu genetik ve metabolik hücresele yolaklarla regüle edilmesi, tek bir etken maddeye dayalı tedavilerin klinik başarısını sınırlamaktadır.(De Lorenzo et al., 2022) Örneğin, bazı fitokompleksler lipolizi aktive edebilirken adiposit hiperplazisini engelleyememektedir.(De Lorenzo et al., 2022) Bu durum, obesozom ağını başarılı bir şekilde modüle etmek için adipojenezi inhibe eden, termojenezi ve lipolizi uyaran ve aynı zamanda iştahı baskılayan sinerjik nutrasötik karışımlarının kullanımını zorunlu kılmaktadır.(De Lorenzo et al., 2022)

Ağırlık yönetimi ve ilişkili inflamasyonun kontrolünde klinik olarak araştırılan başlıca nutrasötikler ve kanıt durumları şu şekildedir:

Nutrasötik Ajan	Etki Mekanizması ve Hücresele Yolaklar	Klinik ve Metabolik Kanıt Parametrelere Etkisi	Gücü ve Sınırlılıklar
L-Karnitin	Yağ asitlerinin oksidasyon için ve mitokondri membranından transportu (Veronese., 2018).	beta-Vücut ağırlığı, BMI Yüksek: Meta-analiz için ve bel çevresinde düzeyinde en tutarlı ve gerileme; açlık kan güvenilir klinik etkiye şekeri, HOMA IR ve sahip bileşiklerden biridir (Onakpoya et al., 2011; LDL-C düzeylerinde (Onakpoya et Veronese., 2018). al., 2011); (Veronese., 2018).	
İnülin Bütirat	ve Kısa zincirli yağ asidi sentezi (SCFA) ve bağırsak bariyeri bütünlüğü (Veronese., 2018).	Pediyatrik ve obezitede BMI bel çevresi üzerinde modest koruyucu etkiler (Veronese., 2018).	Orta: Özellikle çocuk yaş ve gruplarında metabolik parametreleri (Veronese., 2018).
Coptidis rhizoma (Berberin)	NLRP3 inflamozom kompleksi ve infiltrasyonunun	Adipoz makrofaj yoğunluğunda gerileme, obeziteye	doku Orta-Düşük: Deneysel modellerde güçlü anti-inflamatuar aktivite;

	azaltılması (Lorenzo., 2022).	(De bağı glomerulopati klinik kanıtlar kısıtlıdır kontrolü (De Lorenzo., 2022). Lorenzo., 2022).	
Morus alba PPAR γ ve (Beyaz Dut) C/EBP α inhibisyonu; <i>Cordyceps militaris</i> baskılanması, fermantasyonu ile lipojenez lipoliz uyarımı (De Lorenzo., 2022).	Pre-adiposit farklılaşmasının baskılanması, ile lipojenez (De inhibisyonu ve lipid bilinmemektedir profilinin iyileşmesi Lorenzo., 2022). (De Lorenzo., 2022).	Orta- Düşük: Fermentasyon kaynaklı yan bileşenlerin uzun vadeli etkileri (De Lorenzo., 2022).	
Guarana / Ghrelin inhibisyonu, Hafif iştah kontrolü Yeşil Çay /gastrik boşalma ve enerji kısa süreli olup yüksek Glukomannan gecikmesi ve termojenez harcamasında heterojenlik ve ticari uyarımı (De Lorenzo., modest artış (De yanlılık içerir (Veronese., 2022; Veronese., 2018). Lorenzo., 2022; 2018; Onakpoya et al., (Veronese., 2018). 2021).			

Obezite yönetiminde nutrasötiklerin kullanımını sınırlayan en büyük engel, ABD’de 1994 yılında yürürlüğe giren Diyet Takviyesi Sağlık ve Eğitim Yasası (DSHEA) gibi gevşek düzenlemeler nedeniyle pazarlama öncesi etkinlik ve güvenlik kanıtı sunma zorunluluğunun bulunmamasıdır.(Onakpoya et al., 2021) Yapılan sistemik derlemelerde, obezite takviyeleri üzerine yürütülen çalışmaların sadece %16.5’i (52 çalışma) düşük metodolojik hata riskine sahip bulunmuş, bu çalışmaların ise sadece %31’inde 0.3 ila 4.93 kg arasında klinik olarak marjinal sayılabilecek bir inter-grup ağırlık kaybı farkı saptanmıştır.(Onakpoya et al., 2021)

Güncel obezite yönetiminde çığır açan semaglutide ve tirzepatide gibi GLP-1 tabanlı tedaviler (12-36 ayda %15-25 ağırlık kaybı sağlar) yaygınlaşırken, bu ilaçların yol açtığı gastrointestinal yan etkiler, hızlı kas kaybı (sarkopeni riski) ve beslenme yetersizlikleri, yaşam tarzı ve nutrisyonel desteklerin eş zamanlı yönetimini zorunlu kılmaktadır.(Wharton et al., 2020)

4. Omega 3 Protein Destekleri ve Mikronütrientler

Çoklu doymamış yağ asitlerinden olan omega-3 grubu, deniz kaynaklı eikosapentaenoik asit (EPA) ile dokosahekzaenoik asit (DHA) ve bitkisel kökenli alfa-linolenik asitten (ALA) oluşur.(Ligibel et al., 2016) Hücre fosfolipid membranına entegre olan omega-3 yağ asitleri, pro-inflamatuvar bir omega-6 türeviden olan arakidonik asit (AA) ile rekabete girerek siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz (LOX) enzimlerini bloke eder.(Ligibel et al., 2016) Bu süreç, tümör proliferasyonunu ve inflamasyonu uyaran prostaglandin E2 (PGE2), tromboksan A2 ve lökotrien B4 sentezini anlamlı derecede azaltır.(Ligibel et al., 2016) Omega-3 yağ asitleri aynı zamanda tümör baskılayıcı bir gen olan LKB1 ekspresyonunu artırarak AMPK fosforilasyonuna yol açar ve tümörün büyüme, anjiyogenez ve metastaz süreçlerinde kilit rol oynayan mTOR sinyal yolağını doğrudan inhibe eder.(Ligibel et al., 2016) Ayrıca genomik düzeyde telomer

kısalma hızını yavaşlatarak genom stabilitesini korumaya yardımcı olur.(Ligibel et al., 2016)

Omega-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuar ve anti-tümörijenik faydaları, inflamasyonun kronikleştiği obez hastalarda belirgin bir etkinlik gösterirken, normal kilolu bireylerde bu etkiler minimal düzeyde kalmaktadır.(Ligibel et al., 2016) Örneğin, yüksek saflıkta EPA/DHA etil ester formülasyonlarının kullanıldığı klinik çalışmalarda; sistemik pro-inflamatuar sitokinlerden IL-1 β ve TNF- α seviyelerinde sırasıyla %72 ve %56 oranında gerileme, ayrıca meme kanseri riskinin majör bir biyobelirteci olan meme yoğunluğunda azalma sadece vücut kitle indeksi BMI > 29 kg/m² olan kadınlarda gözlenmiştir.(Ligibel et al., 2016) DeneySEL çalışmalarda da tümör büyümesindeki gerileme sadece obez fare modellerinde saptanmıştır.(Ligibel et al., 2016)

Kanser seyrinde artan katabolik hızı karşılamak ve kas yıkımını (sarkopeni) önlemek amacıyla protein gereksinimi sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde artmaktadır.(Baldwin et al., 2016); (Arends et al., 2017) Onkoloji hastalarında kas kütlelerinin korunabilmesi için protein alımının günde en az 1 g/kg ila 1.5 g/kg düzeyinde olması önerilmektedir.(Baldwin et al., 2016); (Muscaritoli et al., 2021); (Caccialanza et al., 2023) Protein alımının günde 1.2 g/kg 'ın altına düşmesi kanser tedavisi sürecinde kas kaybına yol açarken, net kas kütlesi bakımı ancak günde 1.4 g/kg'ın üzerindeki protein alımları ile sağlanabilmektedir.(Baldwin et al., 2016) Bu süreçte lösin metaboliti olan beta-hidroksi beta-metilbütirat (HMB) desteği öne çıkmaktadır.(Fearon et al., 2011)

HMB, protein yıkımından sorumlu ana mekanizma olan ubiquitin-proteazom sistemini baskılayarak proteolizi önlemekte ve doğrudan mTOR yoluğ üzerinden kas protein sentezini (proteojenez) uyarmaktadır.(Fearon et al., 2011) Ek olarak kas uydu hücrelerini (satelit hücreler) aktive ederek kas rejenerasyonunu desteklemekte ve günde 3 g dozda tümör büyümesini uyarmaksızın güvenle kullanılabilir. (Fearon et al., 2011)

Müdahale Tipi / Destek	Klinik Doz / Klinik Süre Çıktılar	ve Fonksiyonel İstatistiksel Çalışma Detayları	Güç ve
EPA / DHA Destekleri	Günde 1 – 4 g	Doza bağlı olarak genel vücut ağırlığında artış; ancak genel ağırlığında artış kohortta BMI veya yağsız (SMD: 0.52 kg); ancak vücut kütlesinde net artış kompozisyonu çıktılarında sağlamamıştır (Murphy., heterojenlik yüksektir (Murphy., 2011).	33 RCT (n = 2.047): Vücut ağırlığında anlamlı artış
Balık Yağı ve Yüksek Proteinli OND (FOHP-ONS)	Günde 2 kutu (4.2 g omega-3 içerir) / 8 Hafta	Enerji ve protein alımında, handgrip kas gücünde ve ilişkili albüminde artış; PG – SGA skorlarında, lipid profilinde ağır malnütrisyon (Evre C) (TG ve LDL-C düşüşü) ve oranında azalma yaşam kalitesinde anlamlı (%46.7'den %13.3'e) iyileşme (Sánchez-Lara., (Sánchez-Lara., 2014).	Onkolojik RCT: Kanslerle yorgunluk
Multimodal Sarkopeni Müdahaleleri	Egzersiz Protein Diyet Danışmanlığı	+ Kas kütlesinde (SMD: 0.25), 59 ve kas gücünde (SMD: 0.21) ve 6 dakikalık yürüme mesafesinde (SMD: 0.28) üzerinde anlamlı fakat anlamlı iyileşme (Cormie., modest etkileri saptanmıştır (Cormie., 2017).	RCT (Kanser Popülasyonu): Çok bileşenli müdahalelerin kas sağlığı
Protein Bazlı Çoklu Besin Tedavisi	Standart Protein + Vitamini Amino Asitler	El kavrama gücünde (MD: 0.33 kg), yürüme hızında gücü ve (MD: 0.15 m/s) ve sistemik performansta IGF-1 seviyelerinde (MD: ancak toplam iskelet kası 0.49 ng/mL) artış indeksinde (SMI) anlamlı değişim saptanmamıştır (Rondanelli., 2016).	RCT'leri: Kas ve fiziksel iyileşme;
HMB Hidroksi Beta-Metilbütirat)	Günde 3 g	Ubikitin-proteazom kaspaz inhibisyonu; mTOR uyarımı; uyardıktan kas kütlesi sarkolemma bütünlüğünün kaybını önlemede güvenli ve korunması (Fearon., 2011).	ve Sarkopeni / Kaşeksi RCT'leri: Tümör büyümesini kas kütlesi

Kanser hastalarında hastalık sürecine ve tedavilere bağlı olarak ciddi mikronütrient (vitamin ve mineral) eksiklikleri gelişmektedir.(Ames, 2001) Kanser gelişiminde mikronütrientlerin rolü ve takviye ilkeleri şöyledir:

- Kalsiyum: Eksikliği kolorektal ve meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiş olup, hücrel sinyalizasyon ve apoptoz süreçlerinin düzenlenmesi için kritik düzeyde gereklidir.(Ames, 2001)
- Demir: Eksikliği kansere bağlı anemiyi derinleştirirken, aşırı demir yükü serbest radikal üretimi ve lipid peroksidasyonu yoluyla hepatoselüler karsinom başta olmak üzere kanser riskini artırabilmektedir.(Ames, 2001)

- Çinko ve B Grubu Vitaminleri: Bağışıklık hücresi aktivitesi, DNA sentezi ve hücrel onarım mekanizmalarında kritik kofaktörler olarak görev alırlar.(Ames, 2001)
- Klinik Takviye İlkeleri: Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN), kanıtlanmış bir klinik eksiklik veya malabsorpsiyon durumu olmadığı sürece yüksek dozda mikronütrient takviyesinden kaçınılmasını, takviyelerin günlük önerilen referans alım düzeylerine yakın tutulmasını tavsiye etmektedir.(Lawenda et al., 2008); (Muscaritoli et al., 2021)

5. Sarkopenik Obezite

Sarkopenik obezite (SO), iskelet kası kütlesi ve fonksiyonundaki azalmanın (sarkopeni) vücut yağ kütlesindeki artışla (obezite) eş zamanlı olarak bir arada bulunmasıyla karakterize disfonksiyonel bir klinik durumdur.(Prado et al., 2020); (Martin et al., 2013); (Donini et al., 2022) Sarkopenik obezitenin gelişim seyri son derece sinsidir; zira artan adipoz doku hacmi iskelet kasındaki kütle kaybını fiziksel olarak kamufle etmekte ve hastaların toplam vücut ağırlığının stabil görünmesine yol açarak kas kaybının teşhis edilmesini zorlaştırmaktadır.(Martin et al., 2013) Klinik çalışmalar, kanser hastalarında sarkopenik obezite varlığının cerrahi sonrasında anastomoz kaçakları, kardiyak komplikasyonlar ve organ/boşluk enfeksiyonları gibi majör komplikasyon (Clavien-Dindo Evre $\geq$ IIIa) riskini 2.15 kat artırdığını doğrulamaktadır.(Lee et al., 2022) Sarkopenik obeziteye sahip onkoloji hastalarında kemoterapiye bağlı doz kısıtlayıcı toksisite riskinin arttığı, hastanede kalış sürelerinin uzadığı ve genel sağkalım (OS) ile hastalıksız sağkalım (DFS) sürelerinin anlamlı derecede kısaldığı saptanmıştır.(Martin et al., 2013); (Lee et al., 2022) Özellikle immün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) ile tedavi edilen akciğer kanseri hastalarında yapılan analizlerde, sarkopenik obezite varlığının mortalite riskini 3.17 kat artıran bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.(Shachar et al., 2016)

Sarkopenik obezitenin patofizyolojik temelinde, adipoz doku ile iskelet kası arasındaki çift yönlü ve sinerjik yıkıcı moleküler etkileşim yatmaktadır.(Prado et al., 2020); (Barazzoni et al., 2018) Adiposit hipertrofinin yol açtığı kronik inflamatuvar ortam (M1 makrofaj polarizasyonu ve sistemik TNF- α , IL-6 salınımı), kas liflerinde lipotoksositeye neden olur.(Prado et al., 2020); (Barazzoni et al., 2018); (Zamboni et al., 2008) Lipidlerin kas hücresi içinde ektopik olarak birikmesi (miyosteatozis), kas liflerinin kalitesini bozar, mitokondriyal disfonksiyonu tetikler, lokal insülin direncini derinleştirir ve kasın kasılma gücünü azaltır.(Barazzoni et al., 2018) Azalan kas kütlesi ve fiziksel aktivite ise enerji harcamasını düşürerek adipoz dokunun daha da büyümesine neden olur ve patolojik bir kısır döngü yaratır.(Lee et al., 2022); (Barazzoni et al., 2018) Ayrıca kas kütlesinin kaybı, cerrahi ve akut hastalık stresi sırasında karaciğer, bağırsak ve bağışıklık sistemine gönderilecek periferik amino asit

havuzunu daraltarak hastanın metabolik strese karşı direncini kırar.(Lee et al., 2022)

Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) ile Avrupa Obezite Araştırmaları Derneği (EASO), sarkopenik obezitenin tespiti ve sınıflandırılması amacıyla 2022 yılında ortak bir konsensüs kriteri yayımlamıştır.(Donini et al., 2022); (Cruz-Jentoft et al., 2019) Bu tanı algoritması üç aşamalı bir protokolü zorunlu kılmaktadır:

1. Aşama: Tarama

Beden kitle indeksinin (BMI) veya bel çevresinin yüksek olması (etnik kökene özgü eşik değerler kullanılarak) ile birlikte iskelet kası kaybını düşündüren klinik şüphe faktörlerinin (SARC-F anketi pozitifliği, 70 yaş üzeri olmak, kronik organ yetmezliği veya kanser öyküsü, yakın zamanda geçirilmiş majör cerrahi veya travma, iki haftadan uzun süren %50'den fazla besin alım yetersizliği) bir arada bulunması taramanın pozitif olduğunu gösterir.(Barazzoni et al., 2018)

2. Aşama: Teşhis (İki Adımlı Değerlendirme)

- Adım 1 (Kas Fonksiyonu): İlk olarak kas fonksiyonu değerlendirilir. El kavrama gücü (handgrip strength-HGS) veya diz ekstansör gücünün ölçülmesi ve vücut ağırlığına göre düzeltilmesi gerekir.(Barazzoni et al., 2018); (Schmitt et al., 2023)
- Adım 2 (Vücut Kompozisyonu): Kas fonksiyonunda azalma saptanan hastalarda vücut kompozisyonu analiz edilir. Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ile ölçülen ve vücut ağırlığına oranlanan appendiküler yağsız kütle (ALM/W) birincil parametredir.(Barazzoni et al., 2018) 'nın bulunmadığı durumlarda, Biyoelektriksel Empedans Analizi (BIA) ile elde edilen ALM/W veya iskelet kası kütlelerinin vücut ağırlığına oranı (SMM/W) ikincil seçenek olarak kullanılır.(Barazzoni et al., 2018) Tanının kesinleşmesi için hem yüksek yağ kütlesi yüzdesi (%FM) hem de düşük ağırlık ayarlı kas kütlesi parametrelerinin birlikte bulunması şarttır.(Barazzoni et al., 2018); (Schmitt et al., 2023).

Klinik Ortam /Değerlendirilen Kohort	Değerlendirilen Parametreler	Klinik Sonuçlar ve Risk Patofizyolojik Oranları	Değerlendirme
Gastrointestinal Cerrahi Onkolojisi	Cerrahi öncesi sarkopenik obezite varlığı (Lee., 2022).	Postoperatif komplikasyon riskinde artış (OR: 1.30); Majör komplikasyon riskinde artış (OR: 2.15); Genel sağkalımda (HR: 1.73) ve hastalıksız sağkalımda (HR: 1.41) kısılma (Lee., 2022).	toplam Cerrahi stres anında periferik protein depolarının azalması; Genel tükenmiş sağkalımda (HR: 1.73) ve hastalıksız sağkalımda (HR: 1.41) kısılma (Lee., 2022). teknik cerrahi zorluklar ve anestezi riskleri (Lee., 2022).
Pan-Kanser Kohortu (NHANES Veritabanı)	Makine öğrenimi algoritmalarıyla sarkopenik obezite takibi (Martin., 2013).	Tüm nedenlere mortalite riskinde yükselme (Ayarlanmış HR: 1.368) (Martin., 2013).	bağlı Pan-kanser anlamlı düzeyinde sinsi iskelet kası yıkımı ve disfonksiyonel yağ birikimi birlikteliği (Martin., 2013).
İmmünoterapi Alan Kanser Popülasyonu	ICI alan hastalarda akciğer vertebra düzeyinde yağ kesit alanları (SMI, SFA, VFA) (Shachar., 2016).	L3 İzole sarkopeni (HR: 2.04) ve sarkopenik obezite (HR: 3.17) bağımsız kötü sağkalım öngörücüleridir; checkpoint inhibitörü değildir (Shachar., 2016).	Korunmuş kas kütlelerinin immün yanıtındaki belirleyici rolü; sarkopenik obezitede ICI etkinliğinin düşmesi (Shachar., 2016).
Yaşlı Popülasyonu (KORA-Age Çalışması)	Alman ESPEN/EASO 2022 Konsensüs kriterlerinin uygulanması (Schmitt., 2023).	Toplam sarkopenik obezite prevalansı %4.5 (Erkek: %5, Kadın: %4); engellilik (OR: 2.87), multimorbidite (OR: 2.59), bilişsel gerileme (OR: 3.03) ilişkisi (Schmitt., 2023).	Geriatrik onkolojide sarkopenik obezitenin fiziksel yeti kaybı ve polifarmasi ile doğrudan nedensel ilişkisi (Schmitt., 2023).

3. Aşama: Evreleme

Tanı konulduktan sonra hasta, klinik ciddiyetine göre evrelendirilir:

- Evre I: Sarkopenik obezite varlığına rağmen vücut kompozisyonu bozukluğuna bağlı herhangi bir klinik komplikasyonun bulunmaması durumu.(Donini et al., 2022); (Barazzoni et al., 2018)
- Evre II: Sarkopenik obeziteye eşlik eden ve disfonksiyonel yağ dokusu veya kas kaybı ile doğrudan ilişkili klinik komplikasyonların (metabolik sendrom, tip 2 diyabet, osteoartrit, kardiyovasküler hastalıklar veya belirgin fiziksel yeti kaybı) varlığı durumudur.(Donini et al., 2022); (Barazzoni et al., 2018)

Bariatrik cerrahi ve onkoloji hastalarında yürütülen dual-modalite (DXA ve MRI) pilot çalışmaları, ESPEN/EASO 2022 kriterlerinin klinikte %100 tamamlanma oranıyla yüksek uygulanabilirlik gösterdiğini kanıtlamıştır.(Bauer et al., 2013) KORA-Age çalışmasında bu kriterler kullanılarak yapılan toplum tabanlı analizlerde, sarkopenik obezite prevalansı %4.5 olarak bulunmuş ve durumun engellilik (Odds Oranı -OR=2.87), çoklu hastalık varlığı (OR=2.59), çoklu ilaç kullanımı (OR=1.96) ve bilişsel bozukluk (OR=3.03) ile güçlü şekilde ilişkili olduğu doğrulanmıştır.(Schmitt et al., 2023) Sarkopenik obezite yönetimi, iskelet kası protein sentezini uyararak metabolik profili iyileştiren progresif dirençli egzersizlerin, kardiyovasküler zindeliği artıran aerobik egzersizlerin ve kişiselleştirilmiş yüksek proteinli nutrisyonel tedavinin bir arada sunulduğu multimodal rehabilitasyon protokollerini gerektirmektedir.(Cruz-Jentoft et al., 2019)

6. Klinik Rehberler ve Öneriler

Klinik beslenme otoriteleri olan ESPEN ve ASPEN, kanser hastalarının takibinde malnütrisyonun erken dönemde tespit edilmesini ve aşamalı bir müdahale protokolü uygulanmasını klinik bir zorunluluk olarak kabul etmektedir.(August & Huhmann, 2009); (Arends et al., 2017); (Muscaritoli et al., 2021) Klinik rehberler doğrultusunda geliştirilen entegre yönetim algoritması şu şekildedir:

Tarama ve Tanılama Protokolü

Tüm onkoloji hastaları, hastaneye yatış anında veya ilk poliklinik vizitinde malnütrisyon riski yönünden taranmalıdır.(August & Huhmann, 2009) Tarama amacıyla Malnütrisyon Evrensel Tarama Aracı (MUST), Beslenme Risk Taraması 2002 (NRS-2002), Malnütrisyon Tarama Aracı (MST) veya onkolojiye özgü Hasta Tarafından Üretilmiş Subjektif Global Değerlendirme (PG-SGA) kullanılmalıdır.(August & Huhmann, 2009) Riskli bulunan hastalar Klinik Beslenme Destek Ekibi (NST) tarafından değerlendirilmeli ve kesin

malnütrisyon tanısı Küresel Malnütrisyon Liderliği Girişimi (GLIM) standartlarına göre konulmalıdır.(August & Huhmann, 2009)

Günlük Enerji ve Protein Hedefleri

- Standart Onkoloji: Günlük enerji gereksinimi 25 -30 kcal/kg, protein gereksinimi ise en az 1-1.5 g/kg'dır.(Lawenda et al., 2008); (Muscaritoli et al., 2021); (Weimann et al., 2017) Aktif kemoterapi alan hastalarda protein alımının günlük 1.4 g/kg'ın üzerinde tutulması kas kütesinin korunması için kritiktir.(Baldwin et al., 2016)
- Baş ve Boyun Kanseri Standartları: Günlük enerji gereksinimi en az 30 kcal/kg, protein gereksinimi ise 1.2 – 1.5 g/kg olarak belirlenmiştir.(Weimann et al., 2017) Obez hastalarda ise aşırı beslemeyi ve metabolik yükü önlemek amacıyla hesaplamalar obezite derecesine göre bireyselleştirilerek revize edilmelidir.(Weimann et al., 2017) Yunanistan'da yürütülen bir klinik çalışmada, hastaların çoğunun ESPEN önerilerine (en az 25 kcal/kg enerji ve 1 g/kg protein) uymadığı; bu asgari hedefleri karşılayan hastalarda ise vücut ağırlığının ve beslenme durumunun anlamlı ölçüde korunduğu gösterilmiştir.(Caccialanza et al., 2023)

Kademeli Nutrisyonel Müdahale Akışı

1. Diyet Danışmanlığı ve Semptom Yönetimi: Besin alımını kısıtlayan yan etkiler farmakolojik yöntemlerle (örneğin anoreksi ve kilo kaybı kontrolünde megestrol asetat, kortikosteroidler veya düşük doz olanzapin) yönetilmelidir.(Lawenda et al., 2008); (Muscaritoli et al., 2021); (August et al., 2009)
2. Oral Nutrisyonel Destek (OND): Diyet modifikasyonlarına rağmen oral besin alımı yetersiz kalan hastalarda yüksek enerjili ve yüksek proteinli OND'ler tedaviye eklenmelidir.(August & Huhmann, 2009); (Ravasco et al., 2005); (Muscaritoli et al., 2021)
3. Enteral Beslenme (Tüp/PEG): Önceden beslenme durumu iyi olan ancak diyet tavsiyeleri ve OND kullanımına rağmen ağızdan besin alımı 7-14 günden uzun süreyle gereksinimlerinin < %60'ı düzeyinde kalan veya orta/ağır malnütrisyon nedeniyle oral alamayan hastalarda enteral beslenme (EB) derhal başlatılmalıdır.(August & Huhmann, 2009); (August et al., 2009) İntoleransı veya dirençli kusması olanlarda postpilorik veya jejunal tüp tercih edilmelidir.(August et al., 2009) Baş ve boyun kanseri cerrahisi sonrasında ilk 24 saat içinde erken enteral besleme başlatılmalıdır.(Weimann et al., 2017)
4. Parenteral Beslenme (Damar Yolu): Gastrointestinal sistemin fonksiyonel olmadığı (bağırsak yetmezliği, obstrüksiyon, yüksek debili

fistül, şiddetli mukozit vb.) veya enteral beslenmenin hastanın günlük protein ve enerji ihtiyacının en az %50-%60 'ını karşılayamadığı durumlarda tamamlayıcı veya tam parenteral beslenme (PB) planlanmalıdır.(August & Huhmann, 2009) PB uygulamaları mutlaka kurumsallaşmış kalite yönetim protokolleri ve NST gözetiminde yürütülmelidir.(August & Huhmann, 2009).

Sonuç ve Klinik Uygulama Önerileri

Obezite ve kanser arasındaki patofizyolojik ilişki, yağ dokusunun adiposopatik değişimi ve buna eşlik eden kronik düşük dereceli inflamasyon, insülin direnci ve bağışıklık baskılanması üzerinden karsinogenez sürecini doğrudan yönetmektedir. Onkoloji kliniklerinde, normal kilolu hastaların yanı sıra obez hastaların da iskelet kası kaybı yönünden ESPEN/EASO 2022 kriterleri uyarınca taranması ve sarkopenik obezite tablosunun maskelenmesinin önlenmesi hayati bir öneme sahiptir.

Kanıtı dayalı veriler, kanser hastalarında yüksek proteinli ve omega-3 ile zenginleştirilmiş beslenme desteklerinin komplikasyon oranlarını ve hastanede kalış sürelerini anlamlı derecede azalttığını göstermektedir. Ayrıca, tedaviye bağlı gelişen periferik nöropati ve mukozit gibi toksisitelerin hafifletilmesinde amino asitler ve NAC gibi adjuvan destekler orta düzeyde kanıt sunmaktadır. Obezite tedavisinde ise tekil nutrasötik kullanımları yetersiz kalmakta; L-karnitin, inülin, bütirat ve NLRP3 inflamozomunu hedefleyen sinerjik bileşiklerin kullanımı ön plana çıkmaktadır. Onkolojik süreçlerin her aşamasında, kişiselleştirilmiş enerji ve protein hedeflerinin belirlenmesi, aşamalı nutrisyonel müdahale protokollerinin proaktif olarak uygulanması ve tüm sürecin multidisipliner beslenme destek ekipleri bünyesinde takip edilmesi, klinik başarıyı ve hasta sağkalımını artırmanın temel anahtarıdır.

KAYNAKÇA

- Ames, B. N. (2001). DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutation Research*, 475(1–2), 7–20.
- Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., et al. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, 36(1), 11–48.
- Arends, J., et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2898–2913.
- August, D. A., & Huhmann, M. B. (2009). ASPEN clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and hematopoietic cell transplantation. *JPEN*, 33(5), 472–500.
- August, D. A., Huhmann, M. B., & ASPEN Board of Directors. (2009). Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and hematopoietic cell transplantation. *JPEN*, 33(5), 472–500.
- Avgerinos, K. I., Spyrou, N., Mantzoros, C. S., & Dalamaga, M. (2019). Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*, 92, 121–135.
- Baldwin, C., Lacaille, F., & Marino, L. V. (2016). Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(5), 371–385.
- Baldwin, C., Spiro, A., McGough, C., et al. (2012). Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 25(5), 411–426.
- Barazzoni, R., et al. (2018). Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Clinical Nutrition*, 37(6), 1787–1793.
- Bauer, J., et al. (2013). Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people. *JAMDA*, 14(8), 542–559.
- Caccialanza, R., et al. (2023). Nutritional support in cancer patients: A position paper from the Italian Society of Medical Oncology. *ESMO Open*, 8(1), 100765.
- Cederholm, T., et al. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: A consensus report. *Clinical Nutrition*, 38(1), 1–9.
- Cormie, P., et al. (2017). Exercise medicine in cancer care: A systematic review. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 93–111.
- Cruz-Jentoft, A. J., et al. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 48(1), 16–31.

- De Lorenzo, A., et al. (2022). Nutraceuticals and the network of obesity modulators. *Nutrients*, 14(24), 5278.
- Donini, L. M., et al. (2022). Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Clinical Nutrition*, 41(4), 990–1000.
- Fearon, K., et al. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *The Lancet Oncology*, 12(5), 489–495.
- Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: Lessons learned from clinical trials. *AAPS Journal*, 15(1), 195–218.
- Iyengar, N. M., Gucalp, A., Dannenberg, A. J., & Hudis, C. A. (2016). Obesity and cancer mechanisms: Tumor microenvironment and inflammation. *Annual Review of Medicine*, 67, 297–309.
- Ladas, E. J., et al. (2014). The evidence for dietary supplements in cancer supportive care. *Supportive Care in Cancer*, 22(4), 857–867.
- Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., et al. (2016). Body fatness and cancer-Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*, 375(8), 794–798.
- Lawenda, B. D., et al. (2008). Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *Journal of the National Cancer Institute*, 100(11), 773–783.
- Lee, C. S., et al. (2022). Sarcopenic obesity and therapeutic outcomes in gastrointestinal cancers. *Clinical Nutrition*, 41(8), 1733–1742.
- Lennon, H., Sperrin, M., Badrick, E., & Renehan, A. G. (2016). The obesity paradox in cancer: A review. *Current Oncology Reports*, 18(9), 56.
- Ligibel, J. A., Alfano, C. M., Courneya, K. S., et al. (2016). American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32(31), 3568–3574.
- Martin, L., et al. (2013). Cancer cachexia in the age of obesity. *Journal of Clinical Oncology*, 31(12), 1539–1547.
- Murphy, R. A., et al. (2011). Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard care for weight and skeletal muscle mass in patients with cancer cachexia. *Cancer*, 117(8), 1775–1782.
- Muscaritoli, M., et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2898–2913.
- Onakpoya, I., Heneghan, C. J., & Aronson, J. K. (2021). Post-marketing withdrawal of dietary supplements. *BMJ Open*, 11, e043991.

- Onakpoya, I., Posadzki, P., & Ernst, E. (2011). The efficacy of herbal supplements in obesity treatment: A systematic review. *International Journal of Obesity*, 35(9), 1173–1183.
- Prado, C. M., et al. (2020). Sarcopenia and cachexia in the era of obesity. *The Lancet Oncology*, 17(11), e500–e509.
- Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., Vidal, P. M., & Camilo, M. E. (2005). Dietary counseling improves patient outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 23(7), 1431–1438.
- Renchan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 371(9612), 569–578.
- Rondanelli, M., et al. (2016). Essential amino acids, leucine, and vitamin D supplementation in sarcopenia. *Clinical Interventions in Aging*, 11, 967–986.
- Sánchez-Lara, K., et al. (2014). Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional status. *Clinical Nutrition*, 33(6), 1017–1023.
- Schmitt, K., et al. (2023). Sarcopenic obesity using the ESPEN and EASO consensus statement criteria of 2022: Results from the German KORA-Age study. *Clinical Nutrition*, 42(11), 2217–2224.
- Shachar, S. S., et al. (2016). Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours. *European Journal of Cancer*, 57, 58–67.
- Veronese, N., et al. (2018). Effects of inulin supplementation on body weight: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 19(12), 1639–1650.
- Weimann, A., et al. (2017). ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition*, 36(3), 623–650.
- Wharton, S., et al. (2020). Obesity in adults: A clinical practice guideline. *CMAJ*, 192(31), E875–E891.
- Worthington, H. V., et al. (2011). Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Zamboni, M., et al. (2008). Sarcopenic obesity: A new category of obesity in the elderly. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(5), 388–395.

BÖLÜM 85

Kanser Hastalarında İmmünonutrisyon Uygulamaları: Bağışıklık Yanıtı, Klinik Sonuçlar ve Güncel Kanıtlar

Gökhan Dege¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Orcid ID: 0000-0001-9237-770X

1. Giriş

Kanser, dünya genelinde mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Nüfusun yaşlanması, yaşam tarzındaki değişiklikler, çevresel maruziyetler ve kronik hastalık yükündeki artış nedeniyle kanser insidansının önümüzdeki yıllarda daha da yükselmesi beklenmektedir (Obafemi et al., 2023). Dünya genelinde her yıl milyonlarca yeni kanser vakası tanı almakta ve kanser kaynaklı ölümler sağlık sistemleri üzerinde önemli bir ekonomik ve sosyal yük oluşturmaktadır (Soerjomataram et al., 2021). Tanı ve tedavi alanındaki ilerlemelere rağmen birçok kanser türünde hastalık süreci uzun dönemli bakım gerektirmekte, bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve önemli sağlık harcamalarına neden olmaktadır (Religioni et al., 2025).

Kanser yalnızca tümör büyümesi ile karakterize bir hastalık olmayıp aynı zamanda belirgin metabolik değişikliklerin görüldüğü sistemik bir süreçtir. Tümör hücrelerinin yüksek enerji gereksinimi, inflamatuvar yanıtın aktivasyonu ve tedaviye bağlı fizyolojik değişiklikler enerji metabolizmasında önemli bozukluklara yol açmaktadır (Brown et al., 2023). Bu nedenle beslenme durumu kanser hastalarının klinik seyri üzerinde belirleyici faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Özellikle ilerlemiş evre hastalarda görülen iştahsızlık, kilo kaybı, kas kütlelerinde azalma ve kaşeksi gibi durumlar hastalığın prognozunu doğrudan etkileyebilmektedir (Madeddu et al., 2023).

Malnütrisyon, kanser hastalarında en sık karşılaşılan klinik sorunlardan biridir. Kanser türüne, tümör lokalizasyonuna, hastalığın evresine ve uygulanan tedavi yöntemlerine bağlı olarak malnütrisyon prevalansının %20 ile %80 arasında değişebildiği bildirilmektedir (Dent et al., 2023). Özellikle baş-boyun, özofagus, mide, pankreas ve akciğer kanserlerinde beslenme bozuklukları daha sık görülmektedir. Kanser ilişkili malnütrisyon yalnızca yetersiz enerji ve protein alımının sonucu olmayıp, aynı zamanda inflamasyon kaynaklı katabolik süreçlerin etkisiyle ortaya çıkan kompleks bir metabolik bozukluk olarak değerlendirilmektedir (Zhang et al., 2024).

Kanser hastalarında görülen beslenme sorunları tedavi sürecinin çeşitli aşamalarında ortaya çıkabilmektedir. Cerrahi girişimler, kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler; bulantı, kusma, mukozit, disfaji, tat ve koku değişiklikleri, diyare ve konstipasyon gibi yan etkilere neden olarak besin alımını olumsuz etkileyebilmektedir (Garutti et al., 2023). Bunun sonucunda enerji ve protein gereksinimlerinin karşılanamaması kilo kaybına, sarkopeniye ve fonksiyonel kapasitede azalmaya yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalar yetersiz beslenme durumunun tedavi toleransını azalttığını,

enfeksiyon ve postoperatif komplikasyon riskini artırdığını, hastanede kalış süresini uzattığını ve sağkalım oranlarını olumsuz etkilediğini göstermektedir (Vegas-Aguilar et al., 2023).

Beslenme durumunun korunması ve iyileştirilmesi günümüzde kanser tedavisinin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmektedir. Yeterli enerji ve protein desteğinin sağlanması, kas kütesinin korunması, tedaviye bağlı yan etkilerin azaltılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Milliron et al., 2023). Son yıllarda yapılan araştırmalar erken dönemde gerçekleştirilen beslenme taraması ve uygun beslenme müdahalelerinin tedavi sonuçlarını anlamlı düzeyde iyileştirebildiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle kanser hastalarının tanı anından itibaren düzenli olarak beslenme açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (Llamas-Ramos et al., 2023).

Kanser hastalarında beslenme yönetiminin önemi uluslararası klinik rehberlerde de vurgulanmaktadır. Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN), Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ASPEN) ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) tarafından yayımlanan güncel kılavuzlar, tüm kanser hastalarında rutin beslenme taraması yapılmasını ve risk altındaki bireylerde erken beslenme desteği uygulanmasını önermektedir (Bakaloudi et al., 2023). Bu rehberler, oral beslenme desteği, enteral ve parenteral beslenme uygulamaları ile fiziksel aktivitenin bütüncül bir yaklaşımla ele alınması gerektiğini vurgulamaktadır (Libigel et al., 2022).

Bu bölümün amacı, kanser ve beslenme arasındaki çift yönlü ilişkinin güncel bilimsel kanıtlar ışığında incelenmesi, kanser hastalarında görülen beslenme sorunlarının değerlendirilmesi ve güncel beslenme tedavisi yaklaşımlarının ortaya konulmasıdır. Ayrıca kanser ilişkili malnütrisyon, kaşeksi ve sarkopeni gibi önemli klinik durumların fizyopatolojik temelleri ele alınacak; enerji ve besin ögesi gereksinimleri, tıbbi beslenme tedavisi uygulamaları ve kanserden korunmada beslenmenin rolü kapsamlı şekilde değerlendirilecektir.

2. Kanserde Beslenmenin Fizyopatolojik Temelleri

Kanser, yalnızca kontrolsüz hücre proliferasyonu ile karakterize bir hastalık olmayıp aynı zamanda organizmanın enerji metabolizmasını, inflamatuvar yanıtını ve vücut kompozisyonunu etkileyen sistemik bir metabolik bozukluktur. Tümör hücrelerinin artmış enerji gereksinimi, konak dokular ile tümör arasındaki metabolik rekabet ve kronik inflamasyonun neden olduğu katabolik süreçler, kanser hastalarında sık görülen kilo kaybı, malnütrisyon, sarkopeni ve kaşeksinin temelini oluşturmaktadır (Singh, & Roghini, 2023).

2.1. Kanser Metabolizması

Warburg Etkisi

Kanser metabolizmasına ilişkin ilk kapsamlı gözlemler Alman biyokimyacı Otto Warburg tarafından yapılmıştır. Warburg, tümör hücrelerinin yeterli oksijen varlığında dahi enerji üretimi için oksidatif fosforilasyon yerine glikolizi tercih ettiğini göstermiştir. "Warburg etkisi" olarak adlandırılan bu durum, aerobik glikoliz yoluyla glukozun laktata dönüştürülmesiyle karakterizedir (Kocianova et al., 2022).

Normal hücrelerde enerji üretiminin büyük bölümü mitokondride gerçekleşen oksidatif fosforilasyon yoluyla sağlanırken, tümör hücreleri daha düşük enerji verimliliğine sahip olmasına rağmen glikolizi tercih etmektedir. Bu metabolik yeniden programlanma sayesinde tümör hücreleri yalnızca ATP üretmekle kalmamakta, aynı zamanda hızlı hücre proliferasyonu için gerekli nükleotid, aminoasit ve lipid sentezinde kullanılacak ara metabolitleri de elde etmektedir. Artmış glukoz tüketimi ve laktat üretimi birçok malignitede gözlenen temel metabolik özelliklerden biridir ve günümüzde pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesinin biyolojik temelini oluşturmaktadır (Chelakkot, et al., 2022).

Tümör Hücrelerinde Enerji Metabolizması

Kanser hücreleri yüksek proliferatif kapasiteleri nedeniyle normal hücrelere kıyasla daha fazla enerji ve biyosentetik substrata ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle tümör hücrelerinde glikoliz, glutaminoliz ve yağ asidi metabolizmasını içeren kompleks metabolik adaptasyonlar gelişmektedir. Tümör mikroçevresinde meydana gelen hipoksi, hücre içi sinyal yollarını aktive ederek enerji metabolizmasının yeniden şekillenmesine sağlar (Tufail et al., 2024).

Hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α), glukoz taşıyıcılarının ve glikolitik enzimlerin ekspresyonunu artırarak glukoz kullanımını teşvik etmektedir. Bunun yanı sıra PI3K/Akt/mTOR ve MYC gibi onkogenik sinyal yolları da hücre büyüme ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Sonuç olarak tümör hücreleri enerji üretimini artırırken aynı zamanda hızlı hücre bölünmesi için gerekli yapı taşlarını sentezleyebilmektedir (Tang et al., 2022).

Glukoz, Lipid ve Protein Metabolizmasındaki Değişiklikler

Kanser hastalarında glukoz metabolizmasındaki en belirgin değişiklik artmış glukoz tüketimidir. Tümör hücreleri yoğun glukoz kullanımı nedeniyle sistemik enerji dengesini bozmakta ve insülin direncinin gelişmesine katkıda

bulunabilmektedir. Ayrıca Cori döngüsü aracılığıyla laktatın karaciğerde yeniden glukozla dönüştürülmesi enerji kaybına neden olarak konak organizmanın metabolik yükünü artırmaktadır (Zhao et al., 2023).

Lipid metabolizması da kanser sürecinde önemli ölçüde değişmektedir. Tümör hücreleri membran sentezi ve enerji gereksinimleri için yağ asitlerinden yararlanmakta, aynı zamanda lipolizi artıran faktörlerin salınımı nedeniyle yağ dokusunda belirgin kayıplar meydana gelmektedir. Bu süreç özellikle kaşektik hastalarda yağ kütlesinin hızla azalmasına yol açmaktadır (Zhang et al., 2024).

Protein metabolizmasında ise belirgin bir katabolik yanıt gözlenmektedir. İnflamatuvar sitokinlerin etkisiyle iskelet kasında proteoliz hızlanmakta, kas protein sentezi baskılanmakta ve negatif azot dengesi gelişmektedir. Sonuç olarak yağsız vücut kütlesi azalmakta ve fonksiyonel kapasite bozulmaktadır (Ji et al., 2022).

2.2. Sistemik İnflamasyon ve Beslenme

Kanser ilişkili metabolik bozuklukların temel belirleyicilerinden biri kronik sistemik inflamasyondur. Tümör hücreleri ve bağışıklık sistemi hücreleri tarafından üretilen inflamatuvar mediatörler enerji metabolizmasını, iştah regülasyonunu ve vücut kompozisyonunu doğrudan etkilemektedir (Heintzman et al., 2022).

Sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- α)

Kanser hastalarında interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) düzeylerinde artış sık olarak gözlenmektedir. Bu sitokinler inflamatuvar yanıtın sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. (Florescu et al., 2023).

IL-1 ve TNF- α hipotalamik iştah merkezlerini etkileyerek anoreksi gelişimine katkıda bulunurken, IL-6 karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezini uyarak sistemik inflamasyonun devamlılığını sağlamaktadır. Ayrıca bu sitokinler kas protein yıkımını artırmakta, yağ dokusunda lipolizi uyarmakta ve enerji harcamasını yükseltmektedir (Tylutka et al., 2024).

Akut Faz Yanıtı

Kanser ilişkili inflamasyon sırasında karaciğerde akut faz yanıtı gelişmektedir. Bu süreçte C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve serum amiloid A gibi pozitif akut faz proteinlerinin sentezi artarken albumin ve prealbumin gibi negatif akut faz proteinlerinin sentezi azalmaktadır.

Akut faz yanıtı enerji ve aminoasit gereksinimini artırmakta, bunun sonucunda iskelet kaslarından aminoasit mobilizasyonu hızlanmaktadır. Uzun

süre devam eden inflamasyon, kas kaybını ve beslenme bozukluklarını daha da ağırlaştırmaktadır (Negro, et al., 2024).

İştah Regülasyonu ve Anoreksi

Kanser hastalarında görülen anoreksi multifaktöriyel bir süreçtir. İnflamatuvar sitokinler hipotalamusta iştahı düzenleyen nöropeptid sistemlerini etkileyerek açlık hissini azaltmaktadır. Bunun yanında kemoterapiye bağlı bulantı, kusma, tat ve koku değişiklikleri, ağız kuruluğu, mukozit ve psikolojik faktörler de besin alımını olumsuz etkilemektedir. Leptin, ghrelin ve nöropeptid Y gibi iştah düzenleyici hormonlarda meydana gelen değişiklikler de anoreksi gelişimine katkı sağlamaktadır. Sonuçta enerji alımı azalırken metabolik gereksinimler artmakta ve negatif enerji dengesi ortaya çıkmaktadır (Şener, et al., 2022).

2.3. Kanser Kaşeksisi ve Sarkopeni

Kanser kaşeksisi, geleneksel beslenme desteği ile tamamen düzeltilemeyen, ilerleyici iskelet kası kaybı ile karakterize multifaktöriyel bir metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Kaşeksiye sıklıkla yağ dokusu kaybı, anoreksi, inflamasyon ve fonksiyonel bozulma eşlik etmektedir. Sarkopeni ise iskelet kası kütlesi, kas gücü ve fiziksel performansta meydana gelen azalma olarak tanımlanmaktadır. Sarkopeni yaşlanma ile ilişkili olabileceği gibi kanser hastalarında inflamasyon, fiziksel inaktivite ve yetersiz beslenme nedeniyle de gelişebilmektedir (Papadopetraki, et al., 2023).

Patofizyoloji

Kanser kaşeksisinin gelişiminde tümör kaynaklı faktörler ve konak inflamatuvar yanıtı birlikte rol oynamaktadır. Proinflamatuvar sitokinler proteolizis sistemlerini aktive ederek kas protein yıkımını hızlandırmaktadır. Özellikle ubikuitin-proteazom sistemi ve otofaji mekanizmaları kas kaybının temel belirleyicileri arasında yer almaktadır. Bunun yanında testosteron, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi anabolik hormonların düzeylerinde azalma meydana gelmekte, protein sentezi baskılanmaktadır. Yağ dokusunda ise artmış lipoliz ve kahverengi yağ dokusu aktivasyonu enerji harcamasını yükseltmektedir (Ji, et al., 2023).

Klinik Sonuçlar

Kanser kaşeksisi ve sarkopeni, onkolojik tedavi sonuçlarını olumsuz etkileyen önemli prognostik faktörlerdir. Kas kaybı bulunan hastalarda kemoterapi toksisitesi daha sık görülmekte, tedavi kesintileri artmakta ve fonksiyonel

bağımsızlık azalmaktadır. Ayrıca enfeksiyon riski, hastanede kalış süresi ve mortalite oranları yükselmektedir (Baltussen, et al., 2023).

Bir çalışma, sarkopeninin birçok kanser türünde genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle güncel onkoloji yaklaşımında yalnızca tümör yükünün değil, aynı zamanda vücut kompozisyonunun ve beslenme durumunun da değerlendirilmesi önerilmektedir. Erken dönemde gerçekleştirilen beslenme müdahaleleri ve egzersiz programları kas kaybının önlenmesinde ve yaşam kalitesinin korunmasında önemli yararlar sağlayabilmektedir (Luo, et al., 2023).

3. Kanser Hastalarında Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Kanser hastalarında beslenme durumunun erken dönemde değerlendirilmesi, malnütrisyonun önlenmesi ve uygun beslenme müdahalelerinin planlanması açısından kritik öneme sahiptir. Malnütrisyonun tanı anında veya tedavi sürecinde erken saptanması, tedavi toleransının artırılması, komplikasyonların azaltılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından önemli yararlar sağlamaktadır. Bu nedenle güncel uluslararası rehberler, tüm kanser hastalarının tanı anından itibaren düzenli olarak beslenme riski açısından değerlendirilmesini önermektedir. (Hegazi, et al., 2024).

Kanser hastalarında beslenme değerlendirmesi yalnızca vücut ağırlığının ölçülmesinden ibaret değildir. Kilo değişiklikleri, besin tüketim durumu, gastrointestinal semptomlar, fonksiyonel kapasite, vücut kompozisyonu ve biyokimyasal belirteçlerin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Kapsamlı bir beslenme değerlendirmesi, hastanın mevcut durumunun belirlenmesinin yanı sıra gelecekteki risklerin öngörülmesine de katkı sağlamaktadır (Papadimitriou, et al., 2023).

3.1. Beslenme Taraması

Beslenme taraması, malnütrisyon riski taşıyan bireylerin hızlı ve sistematik biçimde belirlenmesini amaçlayan ilk değerlendirme basamağıdır. Taramanın temel amacı, ayrıntılı beslenme değerlendirmesine ihtiyaç duyan hastaları erken dönemde belirlemektir (Serón-Arbeloa, et al., 2022).

Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002)

NRS-2002, hastanede yatan erişkin bireylerde beslenme riskinin belirlenmesi amacıyla geliştirilmiş ve günümüzde en yaygın kullanılan tarama araçlarından biri haline gelmiştir. Ölçek; vücut kitle indeksi, son dönemdeki kilo kaybı, besin alımındaki azalma ve hastalık şiddeti gibi parametreleri değerlendirmektedir (Trollebø, et al., 2022).

Toplam skorun 3 veya üzerinde olması beslenme riski varlığını göstermektedir. ESPEN rehberleri, onkoloji hastalarında NRS-2002 kullanımını önermektedir. Yüksek NRS-2002 skorlarının artmış mortalite, daha uzun hastanede kalış süresi ve daha yüksek komplikasyon oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Zhou, et al., 2022).

Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

MUST, toplumda ve klinik ortamlarda kullanılabilen basit bir beslenme tarama aracıdır. Ölçekte vücut kitle indeksi, son dönemdeki istemsiz kilo kaybı ve akut hastalık nedeniyle besin alımının kesilme durumu değerlendirilmektedir. Toplam puana göre düşük, orta veya yüksek malnütrisyon riski belirlenmektedir. Özellikle ayaktan takip edilen onkoloji hastalarında kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilmektedir (Serón-Arbeloa, et al., 2022).

Malnutrition Screening Tool (MST)

MST, özellikle onkoloji kliniklerinde yaygın kullanılan kısa ve pratik bir tarama aracıdır. Son dönemdeki kilo kaybı ve iştah değişiklikleri olmak üzere iki temel parametreyi değerlendirmektedir. Kısa sürede uygulanabilmesi ve yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda rutin tarama amacıyla kullanılabilir (Kadakia, et al., 2022).

Mini Nutritional Assessment (MNA)

MNA özellikle yaşlı kanser hastalarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Antropometrik ölçümler, beslenme alışkanlıkları, fonksiyonel durum ve genel sağlık değerlendirmelerini içeren kapsamlı bir araçtır. Geriatrik onkoloji alanında MNA'nın kullanımı, kırılabilirlik ve malnütrisyon riskinin erken dönemde belirlenmesine sağlamaktadır (Wang, et al., 2022).

3.2. Beslenme Değerlendirme Yöntemleri

Beslenme taraması sonrasında riskli bireylerde ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır. Bu aşamada klinik değerlendirme, antropometrik ölçümler, vücut kompozisyonu analizi ve diyet öyküsü birlikte ele alınmaktadır (Bennett & Lim, 2025).

Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

PG-SGA, kanser hastalarında beslenme değerlendirmesi için altın standart yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Ölçek, hastanın kilo öyküsü, besin tüketim durumu, semptomları, fonksiyonel kapasitesi ve fizik muayene bulgularını kapsamaktadır.

PG-SGA sonuçlarına göre hastalar iyi beslenmiş, orta derecede malnütrisyonlu veya ciddi malnütrisyonlu olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca ölçek, beslenme müdahalesinin önceliğini belirlemeye yardımcı olmaktadır.

Çalışmalar PG-SGA skorlarının yaşam kalitesi, tedavi toleransı, hastanede kalış süresi ve sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Singh et al., 2024).

Antropometrik Ölçümler

Antropometrik değerlendirme, beslenme durumunun belirlenmesinde temel yöntemlerden biridir.

Kullanılan başlıca ölçümler şunlardır:

- Vücut ağırlığı
- Boy uzunluğu
- Vücut kitle indeksi (VKİ)
- Son 1, 3 ve 6 aylık kilo değişimi
- Üst orta kol çevresi
- Baldır çevresi
- Deri kıvrım kalınlıkları

Özellikle son altı ay içerisinde meydana gelen istemsiz kilo kaybı, kanser ilişkili malnütrisyonun önemli göstergelerinden biridir. Vücut ağırlığındaki %5'in üzerindeki kayıplar klinik açıdan anlamlı kabul edilmektedir (Esparza-Ros & Vaquero-Cristóbal, 2025).

Vücut Kompozisyonu Analizi

Kanser hastalarında yalnızca toplam vücut ağırlığının değerlendirilmesi yeterli değildir. Çünkü bazı hastalarda kas kaybı gelişmesine rağmen vücut ağırlığı normal kalabilmektedir. Bu durum "sarkopenik obezite" olarak tanımlanmaktadır (Papadopetraki et al., 2023; Bradshaw, 2023).

Vücut kompozisyonu değerlendirmesinde kullanılan yöntemler şunlardır:

Biyoelektrik Empedans Analizi (BIA)

BIA yöntemi ile yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, toplam vücut suyu ve faz açısı değerlendirilebilmektedir. Faz açısı, hücre membran bütünlüğü ve hücresel sağlık göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Düşük faz açısı değerleri;

- Artmış inflamasyon,

- Malnütrisyon,
- Düşük fiziksel performans,
- Kötü prognoz

ile ilişkilendirilmektedir (Yılmaz & Uzuner, 2023).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Lomber vertebra düzeyinden elde edilen görüntüler aracılığıyla iskelet kas alanı hesaplanabilmektedir. Günümüzde sarkopeni değerlendirmesinde referans yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir (Heymsfield, 2025).

Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)

DXA, yağsız vücut kütlesi ve yağ dokusunun hassas şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle araştırma amaçlı çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Heymsfield, 2025).

3.3. Laboratuvar ve Biyobelirteçler

Laboratuvar parametreleri tek başına beslenme durumunu göstermese de klinik değerlendirmeyi destekleyen önemli araçlardır (Heymsfield, 2025).

Albumin

Albumin uzun yıllardır beslenme göstergesi olarak kullanılmasına rağmen günümüzde daha çok inflamasyonun bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Düşük albumin düzeyleri kötü prognoz, artmış komplikasyon riski ve mortalite ile ilişkilidir.

Ancak albumin düzeyleri hidrasyon durumu, karaciğer fonksiyonları ve inflamasyon gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir (Heymsfield, 2025).

Prealbumin

Prealbumin daha kısa yarı ömre sahip olması nedeniyle beslenme değişikliklerini albumine göre daha hızlı yansıtabilmektedir. Bununla birlikte inflamasyondan etkilenmesi nedeniyle tek başına değerlendirilmemelidir (Heymsfield, 2025).

C-Reaktif Protein (CRP)

CRP sistemik inflamasyonun en yaygın kullanılan göstergelerinden biridir. Kanser hastalarında yüksek CRP düzeyleri;

- Kaşeksi,
- Sarkopeni,

- Tedavi komplikasyonları,
- Düşük sağkalım

ile ilişkilendirilmektedir (Heymsfield, 2025).

Prognostik İndeksler

Beslenme ve inflamasyonu birlikte değerlendiren çeşitli prognostik indeksler geliştirilmiştir.

Bunlar arasında:

- Prognostic Nutritional Index (PNI)
- Glasgow Prognostic Score (GPS)
- Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)
- CRP/Albumin oranı

en sık kullanılan parametrelerdir (Yamamoto et al., 2022).

Bu indekslerin yüksek risk göstermesi, kötü klinik sonuçlar ve artmış mortalite olasılığı ile ilişkilidir.

Faz Açısı

Son yıllarda faz açısı, kanser hastalarında prognostik değeri en fazla araştırılan biyobelirteçlerden biri haline gelmiştir. Faz açısındaki azalma hücre membran bütünlüğünün bozulduğunu ve hücresel fonksiyonların olumsuz etkilendiğini göstermektedir.

Araştırmalar düşük faz açısının;

- Kötü beslenme durumu,
- Azalmış kas kütlesi,
- Yüksek inflamasyon düzeyi,
- Daha düşük yaşam kalitesi,
- Kısa sağkalım süresi

ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Papadopetraki et al., 2023)

4. Kanser Türlerine Göre Beslenme Sorunları

Kanser hastalarında görülen beslenme sorunları tümörün lokalizasyonuna, hastalığın evresine, uygulanan tedavilere ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bazı kanser türlerinde besin alımı doğrudan etkilenirken, bazı malignitelerde metabolik değişiklikler ve sistemik inflamasyon

ön planda olmaktadır. Bu nedenle beslenme yönetimi planlanırken her kanser türünün kendine özgü klinik özellikleri dikkate alınmalıdır. Özellikle gastrointestinal sistem, baş-boyun ve akciğer kanserlerinde malnütrisyon riski oldukça yüksek olup erken dönemde beslenme müdahalesi gerekmektedir.

4.1. Gastrointestinal Sistem Kanserlerinde Beslenme Sorunları

Gastrointestinal sistem kanserleri, beslenme bozukluklarının en sık görüldüğü maligniteler arasında yer almaktadır. Özofagus, mide, pankreas, karaciğer ve kolorektal kanserlerde tümörün sindirim sistemi fonksiyonlarını doğrudan etkilemesi, tedaviye bağlı yan etkiler ve sistemik inflamasyon nedeniyle malnütrisyon prevalansı oldukça yüksektir. Özellikle gastrointestinal kanserli bireylerde malnütrisyonun tedavi toleransını, yaşam kalitesini ve sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmektedir (Halil et al., 2019; Shaw, 2021). Yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analizde gastrointestinal kanserli yetişkinlerde malnütrisyon prevalansının yüksek olduğu ve malnütrisyonun mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir (Seid et al., 2025).

Özofagus kanserinde disfaji en önemli beslenme sorunlarından biridir. Tümörün lümeni daraltması sonucunda önce katı, ilerleyen dönemlerde ise sıvı gıdaların tüketimi zorlaşmaktadır. Bu durum enerji ve protein alımında belirgin azalmaya, istemsiz kilo kaybına ve kas kütlelerinde azalmaya yol açabilmektedir. Bu nedenle özofagus kanserli hastalarda erken dönemde beslenme taraması yapılmalı; oral beslenme destekleri, enteral beslenme uygulamaları veya uygun hastalarda gastrostomi/jejunostomi seçenekleri değerlendirilmelidir (Muscaritoli et al., 2021; Shaw, 2021).

Mide kanserinde iştahsızlık, erken doyma hissi, bulantı ve kusma sık karşılaşılan semptomlardır. Gastrektomi uygulanan hastalarda mide rezervuarının kaybı nedeniyle küçük ve sık öğünler önerilmektedir. Ayrıca dumping sendromu, demir eksikliği, B12 vitamini eksikliği, D vitamini ve çinko yetersizliği gibi metabolik sorunlar uzun dönem izlem gerektirmektedir. Gastrektomi sonrası emilim bozuklukları, azalmış besin alımı ve artmış enerji gereksinimi malnütrisyon riskini artırmaktadır (Grochowska et al., 2024).

Pankreas kanseri, kanser ilişkili kaşeksinin en sık görüldüğü malignitelerden biridir. Pankreatik ekzokrin yetmezlik nedeniyle yağ sindirimi bozulmakta, steatore gelişebilmekte ve yağda eriyen vitamin eksiklikleri ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanı sıra tümör kaynaklı inflamasyon, anoreksi ve yüksek katabolik aktivite belirgin kas kaybına yol açmaktadır. Bu hastalarda pankreatik enzim replasmanı, yüksek proteinli beslenme stratejileri ve erken

beslenme desteği önemli rol oynamaktadır (Gärtner et al., 2016; Muscaritoli et al., 2021).

Kolorektal kanser hastalarında özellikle cerrahi sonrası dönemde bağırsak fonksiyonlarında değişiklikler görülebilmektedir. Diyare, konstipasyon, gaz şikâyetleri ve bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklikler besin tüketimini etkileyebilmektedir. Özellikle stoma açılan hastalarda sıvı-elektrolit dengesi, dışkı çıkış miktarı ve yeterli enerji-protein alımı dikkatle izlenmelidir. Gastrointestinal kanserlerde beslenme yönetiminin bireyselleştirilmesi, semptomlara göre düzenlenmesi ve tedavi süreci boyunca sürdürülmesi önerilmektedir (Shaw, 2021; Muscaritoli et al., 2021).

4.2. Baş ve Boyun Kansерlerinde Beslenme Sorunları

Baş ve boyun kanserleri, malnütrisyon riskinin en yüksek olduğu kanser gruplarından biridir. Hastaların önemli bir kısmında tanı anında kilo kaybı mevcut olup tedavi sürecinde bu durum daha da ağırlaşabilmektedir. Tümörün ağız boşluğu, farinks veya larinks bölgesinde yerleşmesi çiğneme ve yutma fonksiyonlarını doğrudan etkileyebilmekte; bu durum enerji ve protein alımında belirgin azalmaya yol açmaktadır (Cantwell et al., 2023; De Pasquale et al., 2023).

Radyoterapi ve kemoradyoterapi uygulamaları sonrasında mukozit, ağız kuruluğu, disfaji, odinofaji, bulantı-kusma ve tat değişiklikleri gelişebilmektedir. Bu yan etkiler hastaların oral alımını belirgin şekilde azaltmakta ve tedavi sürecinde hızlı kilo kaybı, kas kütlelerinde azalma ve fonksiyonel kapasitede düşüşe neden olabilmektedir (Coke et al., 2022; Wood, 2005). Özellikle ağırlı yutma ve mukozit varlığında yeterli besin tüketimi güçleşmekte, bu nedenle hastalar tedavi süresince düzenli beslenme izlemi gerektirmektedir.

Baş-boyun kanseri hastalarında erken dönemde beslenme danışmanlığı verilmesi, oral beslenme desteklerinin planlanması ve gerektiğinde enteral beslenmeye zamanında başlanması tedavi toleransını artırabilmektedir. Oral alımın yetersiz olduğu durumlarda nazogastrik tüp veya gastrostomi yoluyla enteral beslenme sıklıkla tercih edilmektedir. Özellikle uzun süreli radyoterapi veya kemoradyoterapi planlanan, başlangıçta malnütrisyonu olan ya da yutma güçlüğü belirgin hastalarda profilaktik gastrostomi uygulamaları beslenme durumunun korunmasına katkı sağlayabilmektedir (Muscaritoli et al., 2021; Neves et al., 2023). Bununla birlikte gastrostomi kararının hastanın beslenme durumu, tedavi planı, disfaji düzeyi ve komplikasyon riski dikkate alınarak bireyselleştirilmesi gerekmektedir.

4.3. Akciğer Kanserlerinde Beslenme Sorunları

Akciğer kanseri, kanser ilişkili kaşeksi ve sarkopeninin en sık görüldüğü maligniteler arasında yer almaktadır. Tanı anında hastaların önemli bir bölümünde istemsiz kilo kaybı mevcut olup ileri evre hastalarda bu durum tedavi sürecinde daha belirgin hale gelebilmektedir. Kanser kaşeksi; yalnızca yetersiz besin alımıyla açıklanamayan, sistemik inflamasyon, metabolik bozulma ve ilerleyici kas kaybı ile karakterize çok faktörlü bir sendromdur (Crawford, 2018; Law, 2022). Akciğer kanserinde tümörün oluşturduğu inflamatuvar yanıt, artmış enerji harcaması, anoreksi ve fiziksel inaktivite malnütrisyon gelişiminde temel mekanizmalar arasında yer almaktadır (Cortiula et al., 2022).

Akciğer kanseri hastalarında nefes darlığı, kronik öksürük, ağrı ve yorgunluk gibi semptomlar günlük yaşam aktivitelerini ve besin tüketimini olumsuz etkileyebilmektedir. İleri evre hastalarda yemek yeme sırasında gelişen dispne, öğün süresinin kısalmasına ve enerji alımının azalmasına neden olabilmektedir. Ayrıca kemoterapi ve immünoterapi uygulamalarına bağlı bulantı, kusma, iştahsızlık, tat değişikliği ve gastrointestinal yan etkiler de beslenme durumunu olumsuz etkileyebilmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda malnütrisyon ve kilo kaybının immünoterapi yanıtı ve sağkalım üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir (Gouez et al., 2022).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, akciğer kanserli bireylerde kas kütlelerinin korunmasının tedavi toleransı, yaşam kalitesi ve sağkalım açısından önemli olduğunu göstermektedir. Kemoterapi alan akciğer kanseri hastalarında sarkopeni prevalansının yüksek olduğu ve tedavi sürecinde iskelet kas kütlelerinde anlamlı azalma gelişebildiği bildirilmiştir (Jensen et al., 2023). Ayrıca ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sarkopeninin daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bolte et al., 2022). Bu nedenle yüksek proteinli beslenme stratejileri, oral beslenme destekleri, düzenli beslenme izlemi ve hastanın kapasitesine uygun fiziksel aktivite/egzersiz programları destekleyici tedavinin önemli bileşenleri arasında kabul edilmektedir (Cortiula et al., 2022; Muscaritoli et al., 2021).

4.4. Meme Kanserinde Beslenme Sorunları

Meme kanseri hastalarında malnütrisyon gastrointestinal sistem kanserlerine kıyasla daha düşük sıklıkta görülmekle birlikte tedavi sürecinde önemli metabolik ve vücut kompozisyonu değişiklikleri ortaya çıkabilmektedir. Özellikle kemoterapi sırasında bulantı, kusma, tat değişiklikleri, iştahsızlık ve yorgunluk gibi yan etkiler besin alımını olumsuz etkileyebilmektedir (Yıldız et al., 2023). Bununla birlikte meme kanserinde beslenme sorunları yalnızca yetersiz alım ve kilo kaybı ile sınırlı değildir; tedavi sürecinde kilo artışı, yağ

kütlesinde artış ve metabolik risk faktörlerinde kötüleşme de sık karşılaşılan sorunlardır (Diel-Conwright et al., 2022; Gabel et al., 2024).

Meme kanserinde dikkat çeken bir diğer durum tedavi sürecinde kilo artışı ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerdir. Özellikle adjuvan kemoterapi alan kadınlarda yağ kütlesinde artış, kas kütlesinde azalma ve fiziksel aktivite düzeyinde düşüş görülebilmektedir. Bu değişiklikler sarkopenik obezite gelişimine zemin hazırlayarak fonksiyonel kapasiteyi, kardiyometabolik sağlığı ve uzun dönem yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Uzun dönem izlem çalışmalarında kemoterapi sonrası kilo artışının yıllar içinde devam edebildiği ve bu nedenle erken dönemde kilo yönetimi stratejilerinin önemli olduğu bildirilmektedir (His et al., 2025; Kim et al., 2023).

Hormonal tedavi uygulanan hastalarda metabolik değişiklikler, osteopeni/osteoporoz riski ve kardiyometabolik sorunlar uzun dönem takip gerektirmektedir. Özellikle aromataz inhibitörü kullanan postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kırık riski önemli klinik sorunlar arasında yer almaktadır (Kwan et al., 2021; Ramin et al., 2018). Bu nedenle meme kanseri sağkalımlarında beslenme izlemi yalnızca kanser tedavisi süresince değil, sağkalım döneminde de sürdürülmelidir.

Meme kanseri sağkalımlarında Akdeniz tipi beslenme modeli, yeterli protein alımı, düzenli fiziksel aktivite, direnç egzersizleri ve sağlıklı vücut ağırlığının korunması temel hedefler arasında yer almaktadır. Yapılandırılmış beslenme ve yaşam tarzı müdahalelerinin vücut ağırlığı kontrolü, diyet kalitesi, kardiyometabolik risk ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (Cho et al., 2022; Gabel et al., 2024). Bu nedenle meme kanserinde beslenme yaklaşımı bireyselleştirilmeli; hastanın tedavi tipi, menopoz durumu, vücut kompozisyonu, kemik sağlığı ve kardiyometabolik risk profili birlikte değerlendirilmelidir.

4.5. Hematolojik Malignitelerde Beslenme Sorunları

Lösemi, lenfoma ve multipl miyelom gibi hematolojik malignitelerde beslenme sorunları hem hastalığın kendisinden hem de uygulanan yoğun tedavilerden kaynaklanabilmektedir. Kemoterapi, hematopoetik kök hücre nakli ve immünsüpresif tedaviler; oral alımda azalma, gastrointestinal semptomlar, metabolik stres ve enfeksiyon riski üzerinden beslenme durumunu olumsuz etkileyebilmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli öncesinde malnütrisyon riski bulunan hastalarda mortalite riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiş, bu nedenle beslenme durumunun erken değerlendirilmesi klinik bakımın önemli bir parçası olarak önerilmiştir (Eglseer et al., 2021).

Bu hasta grubunda mukozit, bulantı, kusma, diyare, anoreksi ve enfeksiyonlar sık görülmektedir. Özellikle ağız ve gastrointestinal sistem mukozasında gelişen hasarlar besin alımını ciddi şekilde sınırlandırabilmekte, dehidratasyon ve malnütrisyon riskini artırabilmektedir (Kim et al., 2018; McDiarmid, 2002). Ayrıca uzun süreli hastane yatışları, yatak istirahati ve tedaviye bağlı yorgunluk fiziksel aktivitenin azalmasına ve kas kaybının hızlanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle hastaların enerji-protein alımı, vücut ağırlığı, kas kütlesi ve semptom yükü düzenli olarak izlenmelidir.

Hematolojik maligniteli bireylerde enfeksiyon riski yüksek olduğundan gıda güvenliği büyük önem taşımaktadır. Nötropenik dönemlerde güvenli besin hazırlama, hijyen kurallarına uyum, çiğ veya kontaminasyon riski yüksek besinlerden kaçınma ve besin kaynaklı enfeksiyonların önlenmesi temel hedefler arasında yer alır. Bununla birlikte güncel kanıtlar, katı “nötropenik diyet” uygulamalarının her zaman standart gıda güvenliği yaklaşımlarına üstün olmadığını göstermektedir; bu nedenle gereksiz besin kısıtlamalarından kaçınılarak yeterli ve dengeli beslenme sürdürülmelidir (Baumgartner et al., 2017).

Bu hastalarda yeterli enerji ve protein alımının sağlanması tedavi toleransı, immün yanıt, hematopoetik toparlanma ve genel iyileşme süreci açısından kritik öneme sahiptir. Oral alımın yetersiz olduğu durumlarda oral beslenme destekleri, enteral beslenme veya gerektiğinde parenteral beslenme seçenekleri bireysel olarak değerlendirilmelidir. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda enteral beslenmenin uygun hastalarda güvenli ve uygulanabilir bir seçenek olduğu, bazı çalışmalarda parenteral beslenmeye kıyasla daha düşük komplikasyon riskiyle ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Baumgartner et al., 2017; Madill et al., 2025).

5. Kanser Tedavilerinin Beslenme Üzerine Etkileri

Kanser tedavisinde kullanılan cerrahi girişimler, kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler hastalığın kontrol altına alınmasında önemli başarılar sağlamaktadır. Bununla birlikte bu tedavi yöntemleri, hastaların beslenme durumunu doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilen çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir. Tedaviye bağlı gelişen gastrointestinal semptomlar, metabolik değişiklikler, inflamasyon ve fonksiyonel bozukluklar enerji ve besin ögesi alımını azaltarak malnütrisyon riskini artırmaktadır. Kanser hastalarında malnütrisyonun tümörün kendisinden ya da uygulanan tedavilerden kaynaklanabildiği ve tedavi toleransı, yaşam kalitesi ve klinik sonuçlar üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu bildirilmektedir (Arends et al., 2017; Muscaritoli et

al., 2021). Bu nedenle günümüzde beslenme yönetimi, onkolojik tedavilerin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmektedir (Muscaritoli et al., 2021).

5.1. Cerrahi Tedavinin Beslenme Üzerine Etkileri

Cerrahi tedavi birçok solid tümörün temel tedavi yöntemlerinden biridir. Ancak cerrahi girişim, organizmada belirgin bir metabolik stres yanıtını tetiklemektedir. Operasyon sonrasında nöroendokrin ve inflamatuvar yanıtın aktive olması; enerji gereksiniminde artış, insülin direnci, protein yıkımı ve kas kütlesi kaybı gibi süreçlere yol açabilmektedir. Özellikle majör cerrahiler sonrasında gelişen katabolik yanıt ve negatif azot dengesi, hastalarda fonksiyonel kapasitenin azalmasına ve postoperatif iyileşmenin gecikmesine neden olabilmektedir (Weimann et al., 2017).

Sindirim sistemi cerrahileri beslenme açısından özel önem taşımaktadır. Özofajektomi, gastrektomi, pankreatektomi ve bağırsak rezeksiyonları sonrasında sindirim ve emilim süreçleri değişebilmektedir. Mide rezeksiyonları sonrasında erken doyma, dumping sendromu, demir eksikliği ve B12 vitamini eksikliği görülebilmektedir. Özellikle total gastrektomi sonrası B12 vitamini eksikliğinin yüksek sıklıkta görüldüğü ve anemi, halsizlik, uyuşma ve nörolojik yakınmalarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Bahardoust et al., 2024). Pankreas ve üst gastrointestinal sistem cerrahileri sonrasında ise pankreatik ekzokrin yetersizlik gelişebilmekte, bu durum yağ sindiriminin bozulmasına, malabsorpsiyona, kilo kaybına ve beslenme yetersizliklerine katkı sağlayabilmektedir (Chaudhary et al., 2020).

Cerrahi öncesi dönemde mevcut malnütrisyonun belirlenmesi ve düzeltilmesi, postoperatif komplikasyonların azaltılması açısından önemlidir. ESPEN cerrahi beslenme rehberinde, beslenme riski bulunan hastalarda perioperatif beslenme desteğinin erken dönemde planlanması, uzun açlık sürelerinden kaçınılması ve mümkün olan en erken dönemde oral/enteral beslenmeye geçilmesi önerilmektedir (Weimann et al., 2017). Son yıllarda cerrahi öncesi uygulanan prehabilitasyon programları içerisinde beslenme desteği önemli bir yer tutmaktadır. Beslenme prehabilitasyonunun, tek başına veya egzersizle birlikte uygulandığında özellikle kolorektal cerrahi hastalarında hastanede kalış süresini azaltabileceği ve fonksiyonel iyileşmeyi destekleyebileceği gösterilmiştir (Gillis et al., 2018). Bu nedenle yeterli enerji ve protein desteğinin sağlanması, yalnızca malnütrisyonun düzeltilmesi açısından değil, ameliyat sonrası iyileşme kapasitesinin artırılması açısından da önemlidir.

5.2. Kemoterapinin Beslenme Üzerine Etkileri

Kemoterapi, hızlı bölünen tümör hücrelerini hedef alırken normal dokularda da çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir. Özellikle gastrointestinal sistem mukozası, kemik iliği ve saç folikülleri kemoterapiden en fazla etkilenen dokular arasında yer almaktadır. Sitotoksik tedaviler gastrointestinal mukozada hasar, inflamasyon, mikrobiyota değişiklikleri ve nörotransmitter düzeylerinde değişim oluşturarak bulantı, kusma, anoreksi, mukozit ve diyare gibi beslenme durumunu doğrudan etkileyen komplikasyonlara yol açabilmektedir (Calixto-Lima et al., 2012; He et al., 2023).

Bulantı ve kusma kemoterapinin en yaygın yan etkilerindendir. Modern antiemetik tedavilere rağmen bazı hastalarda besin tüketimini önemli ölçüde azaltabilecek düzeyde semptomlar gelişebilmektedir. Uzun süre devam eden bulantı ve kusma enerji alımını azaltırken sıvı-elektrolit dengesinde bozulmalara da yol açabilmektedir. Bu nedenle kemoterapi alan hastalarda gastrointestinal semptomların erken dönemde değerlendirilmesi ve beslenme desteğinin tedavi planına entegre edilmesi önerilmektedir (Calixto-Lima et al., 2012; Muscaritoli et al., 2021).

Kemoterapi ayrıca tat ve koku değişikliklerine neden olabilmektedir. Hastalar özellikle metalik tat hissi, besinlere karşı isteksizlik ve iştah kaybı yaşayabilmektedir. Kemoterapi alan hastalarda tat değişikliklerinin yüksek oranda görülebildiği ve malnütrisyon riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Al-Amouri & Badrasawi, 2024). Bu durum özellikle et, süt ürünleri ve protein açısından zengin besinlerin tüketimini azaltarak yetersiz enerji ve protein alımına katkıda bulunabilmektedir.

Bazı kemoterapötik ajanlar ağız ve gastrointestinal sistem mukozasında inflamasyona yol açarak mukozit gelişimine neden olmaktadır. Ağrılı oral lezyonlar çiğneme ve yutma fonksiyonlarını zorlaştırmakta, bunun sonucunda oral alım belirgin şekilde azalabilmektedir. Ayrıca diyare ve bağırsak mukozasında hasar gelişmesi durumunda besin emilimi olumsuz etkilenmekte, sıvı-elektrolit kayıpları ve kilo kaybı ortaya çıkabilmektedir (He et al., 2023; Pumphrey et al., 2023).

5.3. Radyoterapinin Beslenme Üzerine Etkileri

Radyoterapinin beslenme üzerindeki etkileri, ışınlanan anatomik bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Özellikle baş-boyun, toraks, abdomen ve pelvik bölgeye uygulanan radyoterapi sırasında önemli beslenme sorunları ortaya çıkabilmektedir. Baş-boyun kanserlerinde radyoterapi ve kemoradyoterapi sonrasında mukozit, disfaji, kserostomi, tat değişiklikleri ve oral ağrı gibi beslenmeyi doğrudan etkileyen semptomların sık görüldüğü bildirilmektedir (Crowder et al., 2018; Solecka & Głuszek, 2018).

Baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi sonrasında tükürük bezlerinin etkilenmesiyle gelişen kserostomi, yutmayı zorlaştırmakta ve hastaların besin seçimlerini önemli ölçüde değiştirmektedir. İleri derecede mukozit veya disfaji gelişen hastalarda oral alım ciddi şekilde azalabilmekte ve oral beslenme destekleri ya da enteral beslenme desteği gerekebilmektedir. Bu hasta grubunda erken beslenme değerlendirmesi, diyet kıvamının düzenlenmesi, oral beslenme destekleri ve gerektiğinde tüple enteral beslenme temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır (Solecka & Głuszek, 2018).

Toraks bölgesine uygulanan radyoterapi özofajit gelişimine neden olabilmektedir. Ağrılı yutma nedeniyle enerji ve protein alımı azalmakta, istemsiz kilo kayıpları görülebilmektedir. Abdominal ve pelvik radyoterapi ise bulantı, kusma, abdominal ağrı, diyare ve emilim bozukluklarına yol açarak beslenme durumunu olumsuz etkileyebilmektedir. Radyoterapi sonrasında gelişen semptomların kontrol altına alınması ve yeterli beslenmenin sürdürülmesi, tedaviye uyumun korunması ve yaşam kalitesinin desteklenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Crowder et al., 2018; Muscaritoli et al., 2021).

5.4. Hedefe Yönelik Tedavilerin Beslenme Üzerine Etkileri

Moleküler hedeflere yönelik geliştirilen tedaviler, geleneksel kemoteraplilere göre daha seçici etki göstermelerine rağmen çeşitli beslenme ilişkili yan etkilere neden olabilmektedir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri ve anjiyogenez inhibitörleri bu grupta yer almaktadır. Bu ajanlara bağlı olarak diyare, stomatit/mukozit, anoreksi, bulantı, mukozal toksisite ve elektrolit dengesizlikleri gelişebilmektedir (Hofheinz et al., 2017; Tao & Chityala, 2021).

Özellikle EGFR inhibitörleri ve bazı tirozin kinaz inhibitörleri ile ilişkili kronik diyare, sıvı-elektrolit kaybına, kilo kaybına ve tedavi dozunun azaltılmasına veya tedavinin kesintiye uğramasına neden olabilmektedir. Mukozal toksisite ve stomatit ise oral alımı azaltarak enerji ve protein yetersizliğini derinleştirebilmektedir. Bu nedenle hedefe yönelik tedavi alan hastalarda kilo değişimi, gastrointestinal semptomlar, oral alım, hidrasyon durumu ve elektrolit dengesi düzenli olarak izlenmelidir (Hofheinz et al., 2017; Vogel & Paul, 2016).

Hedefe yönelik tedaviler genellikle uzun süreli kullanıldığından, beslenme durumunun yalnızca tedavi başlangıcında değil tüm tedavi süreci boyunca izlenmesi gerekmektedir. Erken dönemde yapılan beslenme müdahaleleri, semptom yükünü azaltarak tedaviye uyumu destekleyebilmekte ve doz gecikmelerinin önlenmesine katkı sağlayabilmektedir.

5.5. İmmünoterapilerin Beslenme Üzerine Etkileri

Son yıllarda immünoterapiler birçok kanser türünde sağkalımı artıran önemli tedavi seçenekleri haline gelmiştir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri başta olmak üzere çeşitli immünoterapiler, bağışıklık sistemini aktive ederek tümör hücrelerine karşı antitümör yanıtı güçlendirmektedir. Ancak bu tedaviler sırasında bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonuna bağlı olarak immün ilişkili advers olaylar gelişebilmektedir (Tian et al., 2018).

İmmünoterapiye bağlı kolit, enterit, hepatit ve endokrin bozukluklar beslenme durumunu etkileyebilen önemli komplikasyonlardır. Özellikle immün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı diyare ve kolit, oral alımın azalmasına, sıvı-elektrolit kayıplarına, malabsorpsiyona ve kilo kaybına neden olabilmektedir. Gastrointestinal advers olayların bazı hastalarda tedavinin kesilmesine veya immünsüpresif tedavi gereksinimine yol açabileceği bildirilmektedir (Shieh et al., 2021; Tian et al., 2018).

Bazı hastalarda iştah azalması ve yorgunluk da ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte immünoterapi alan bireylerde yeterli beslenme durumunun korunması, kas kütlelerinin sürdürülmesi ve inflamatuvar yanıtın dengelenmesi tedavi toleransı açısından önem taşımaktadır. Özellikle malnütrisyon, sarkopeni ve kaşeksi varlığında hastaların tedaviye yanıtı ve genel klinik gidişi olumsuz etkilenebileceğinden, immünoterapi sürecinde beslenme taraması ve düzenli izlem önemlidir (Muscaritoli et al., 2021).

Tedaviye Bağlı Sık Görülen Beslenme Sorunları

Kanser tedavileri sırasında ortaya çıkan bazı semptomlar tüm tedavi yöntemlerinde ortak olarak görülebilmektedir. Bunların başında anoreksi, bulantı, kusma, tat ve koku değişiklikleri, mukozit, disfaji, diyare ve konstipasyon gelmektedir. Bu semptomlar enerji ve protein alımını azaltarak malnütrisyon gelişimini hızlandırabilmektedir (Calixto-Lima et al., 2012; Muscaritoli et al., 2021).

Anoreksi, kanser tedavisi alan hastalarda en sık karşılaşılan semptomlardan biridir. İştah kaybı çoğu zaman inflamasyon, psikolojik faktörler, tümöre bağlı metabolik değişiklikler ve tedavi yan etkilerinin birlikte etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Enerji alımındaki azalma zamanla kilo kaybına, kas kütlelerinde azalmaya ve fonksiyonel kapasitede düşüşe neden olmaktadır.

Mukozit ve disfaji özellikle baş-boyun kanserleri ile hematolojik malignitelerde önemli sorunlar oluşturmaktadır. Ağrılı yutma nedeniyle hastalar yeterli miktarda besin tüketememekte ve sıvı alımları da azalabilmektedir. Diyare ve kusma ise hem enerji kaybına hem de sıvı-elektrolit dengesizliklerine yol

açabilmektedir. Bu nedenle tedavi sürecinde ortaya çıkan semptomların erken dönemde yönetilmesi ve uygun beslenme desteğinin sağlanması büyük önem taşımaktadır. Gerekğinde oral beslenme destekleri, enteral beslenme veya parenteral beslenme yöntemleri kullanılarak hastanın beslenme durumu korunmalıdır (Muscaritoli et al., 2021).

6. Kanserde Enerji ve Besin Ögesi Gereksinimleri

Kanser hastalarında enerji ve besin ögesi gereksinimleri; hastalığın tipi, evresi, inflamasyon düzeyi, vücut kompozisyonu, uygulanan tedavi yöntemleri ve fiziksel aktivite düzeyine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Kanser sürecinde ortaya çıkan metabolik değişiklikler, enerji harcamasında artış, iştah azalması ve besin alımındaki yetersizlikler nedeniyle beslenme gereksinimlerinin doğru belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Yetersiz enerji ve protein alımı malnütrisyon, sarkopeni ve kaşeksi gelişimini hızlandırırken, uygun beslenme desteği tedavi toleransını artırabilmekte ve yaşam kalitesini iyileştirebilmektedir (Arends et al., 2017; Muscaritoli et al., 2021).

Enerji gereksinimi bireysel farklılıklar göstermekle birlikte, güncel klinik rehberler çoğu kanser hastasında günlük enerji gereksiniminin yaklaşık 25-30 kcal/kg arasında olduğunu bildirmektedir. İleri derecede kilo kaybı bulunan, hipermetabolik durumda olan veya ciddi inflamasyon gösteren bireylerde gereksinim daha yüksek olabilmektedir. Buna karşın ağır obezitesi bulunan hastalarda enerji gereksiniminin belirlenmesinde dikkatli olunmalı ve bireyselleştirilmiş yaklaşımlar tercih edilmelidir. İndirekt kalorimetre enerji gereksiniminin belirlenmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmekle birlikte, klinik uygulamada çoğunlukla vücut ağırlığı temelli hesaplamalar kullanılmaktadır (Arends et al., 2017; Muscaritoli et al., 2021).

Protein gereksinimi, kanser hastalarında beslenme tedavisinin en önemli bileşenlerinden biridir. Kanser ilişkili inflamasyon ve artmış protein yıkımı nedeniyle kas kaybı sık görülmektedir. Bu nedenle güncel ESPEN rehberleri, çoğu kanser hastasında günlük protein alımının en az 1.0 g/kg olması gerektiğini, ideal olarak ise 1.2-1.5 g/kg düzeyinde tutulmasını önermektedir. Şiddetli katabolik durumda bulunan veya belirgin sarkopenisi olan bireylerde protein gereksinimi daha yüksek düzeylere çıkabilmektedir. Yeterli protein alımı kas kütlesinin korunmasına, yara iyileşmesine ve immün fonksiyonların desteklenmesine katkı sağlamaktadır (Arends et al., 2017; Muscaritoli et al., 2021).

Karbonhidratlar kanser hastalarının temel enerji kaynaklarından birini oluşturmaktadır. Bununla birlikte tümör hücrelerinin glukoz metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle karbonhidrat metabolizması kanserde özel bir önem

taşımaktadır. Güncel kanıtlar, kanser hastalarında karbonhidratların rutin olarak tamamen kısıtlanmasını desteklememektedir. Ancak rafine karbonhidratların azaltılması ve kompleks karbonhidrat kaynaklarının tercih edilmesi önerilmektedir. Tam tahıllar, kurubaklagiller, sebzeler ve meyveler yalnızca enerji sağlamamakta, aynı zamanda diyet lifi ve çeşitli biyoaktif bileşenler açısından da önemli katkılar sunmaktadır (Menyhárt & Györffy, 2023; Rock et al., 2022).

Yağlar enerji yoğunlukları nedeniyle özellikle iştahsızlık yaşayan kanser hastalarında önemli bir enerji kaynağıdır. Toplam enerjinin yaklaşık %30-50'sinin yağlardan sağlanması birçok hasta için uygun kabul edilmektedir. Son yıllarda omega-3 yağ asitlerinin kanser ilişkili kaşeksi üzerindeki potansiyel etkileri dikkat çekmiştir. Özellikle eikosapentaenoik asit (EPA) içeren desteklerin inflamasyonu azaltabileceği, iştahı iyileştirebileceği ve kas kaybını yavaşlatabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte bu konuda elde edilen sonuçlar tam olarak tutarlı değildir ve omega-3 desteği bireysel değerlendirme doğrultusunda planlanmalıdır (Colomer et al., 2007; McGlory et al., 2019; Muscaritoli et al., 2021).

Mikro besin öğeleri de kanser bakımında önemli rol oynamaktadır. Vitamin ve mineral eksiklikleri özellikle gastrointestinal sistem kanserleri, uzun süreli tedavi gören hastalar ve malabsorpsiyon gelişen bireylerde sık görülmektedir. Demir, folat, B12 vitamini, D vitamini ve çinko eksiklikleri klinik uygulamada en sık karşılaşılan sorunlar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte yüksek doz vitamin veya antioksidan kullanımının her zaman yararlı olmadığı bilinmektedir. Özellikle radyoterapi ve bazı kemoterapi uygulamaları sırasında yüksek doz antioksidan desteğinin tedavi etkinliğini azaltabileceği yönünde endişeler bulunmaktadır. Bu nedenle mikro besin desteği yalnızca eksiklik saptandığında veya klinik gereklilik durumunda planlanmalıdır (Lawenda et al., 2008; Muscaritoli et al., 2021).

Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası ve kanser arasındaki ilişki de yoğun ilgi görmektedir. Mikrobiyota bileşiminin immün sistem fonksiyonları, inflamasyon ve tedavi yanıtı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Liften zengin beslenme modelleri ve çeşitli prebiyotik bileşenler bağırsak sağlığını destekleyebilirken, bazı durumlarda probiyotik uygulamalarının da yararlı olabileceği bildirilmektedir. Ancak immünsüprese hastalarda probiyotik kullanımına ilişkin kararlar dikkatli şekilde verilmelidir. Özellikle immün kontrol noktası inhibitörleri alan hastalarda yüksek lif alımının tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceği, buna karşın kontrolsüz probiyotik kullanımının her hasta için güvenli ve yararlı kabul edilemeyeceği bildirilmektedir (Routy et al., 2018; Spencer et al., 2021).

Kanser hastalarında enerji ve besin ögesi gereksinimlerinin belirlenmesi standart bir yaklaşım yerine bireyselleştirilmiş bir değerlendirme gerektirmektedir. Düzenli beslenme izlemi, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi ve tedavi sürecinde ortaya çıkan semptomların dikkate alınması, uygun beslenme planının oluşturulmasında temel unsurlardır (Arends et al., 2017; Muscaritoli et al., 2021).

7. Kanserde Beslenme Tedavisi ve Güncel Yaklaşımlar

Kanser hastalarında beslenme tedavisinin temel amacı, malnütrisyonun önlenmesi veya düzeltilmesi, kas kütesinin korunması, tedaviye bağlı komplikasyonların azaltılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Günümüzde beslenme tedavisi, onkolojik bakımın destekleyici bir unsuru olmaktan çıkmış ve multidisipliner tedavi yaklaşımının temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir. Tanı anından itibaren başlayan sistematik beslenme desteği, tedavi başarısına ve sağkalım sonuçlarına olumlu katkı sağlayabilmektedir (Cotogni et al., 2019; Muscaritoli et al., 2021).

Beslenme tedavisinde ilk tercih her zaman oral beslenmenin sürdürülmesidir. Hastaların enerji ve protein gereksinimlerini normal beslenme yoluyla karşılayabilmeleri hedeflenmektedir. Bu amaçla diyetisyen tarafından bireyselleştirilmiş beslenme planları hazırlanmalı, öğün sıklığı artırılmalı ve enerji yoğunluğu yüksek besinler tercih edilmelidir. Özellikle iştahsızlık yaşayan hastalarda küçük hacimli ancak enerji ve protein açısından zengin öğünler önerilmektedir (Arends et al., 2017; Muscaritoli et al., 2021).

Normal beslenmenin yetersiz kaldığı durumlarda oral nütrisyonel destek ürünleri kullanılabilir. Bu ürünler yüksek enerji ve protein içeriğine sahip olup günlük gereksinimlerin karşılanmasına yardımcı olmaktadır. Çalışmalar oral nütrisyonel desteklerin kilo kaybını azaltabildiğini, tedavi toleransını artırabildiğini ve yaşam kalitesini iyileştirebildiğini göstermektedir (Cotogni et al., 2019; Muscaritoli et al., 2021).

Oral alımın mümkün olmadığı veya gereksinimleri karşılamada yetersiz kaldığı durumlarda enteral beslenme tercih edilmektedir. Gastrointestinal sistemin fonksiyonel olduğu hastalarda enteral beslenme fizyolojik olması nedeniyle ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. Nazogastrik tüpler, gastrotomi veya jejunostomi uygulamaları aracılığıyla gerçekleştirilen enteral beslenme, bağırsak bütünlüğünün korunmasına ve enfeksiyon riskinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Cotogni et al., 2019; Muscaritoli et al., 2021).

Gastrointestinal sistemin kullanılamadığı durumlarda ise parenteral beslenme gündeme gelmektedir. Parenteral beslenme özellikle ciddi malabsorpsiyon,

bağırsak tıkanıklığı veya ağır gastrointestinal komplikasyonların bulunduğu hastalarda yaşam kurtarıcı olabilmektedir. Bununla birlikte enfeksiyon, metabolik komplikasyonlar ve yüksek maliyet gibi nedenlerle yalnızca gerekli durumlarda uygulanmalıdır (Cotogno et al., 2021; Muscaritoli et al., 2021).

Son yıllarda çeşitli özel beslenme yaklaşımları da kanser alanında ilgi çekmektedir. Ketojenik diyet, aralıklı oruç, açlık taklit diyetleri ve Akdeniz tipi beslenme modelleri bunlar arasında yer almaktadır. Ketojenik diyetin teorik olarak tümör hücrelerinin glukoz bağımlılığını hedefleyebileceği öne sürülse de mevcut kanıtlar rutin klinik kullanım için yeterli değildir. Açlık taklit diyetleri ve aralıklı enerji kısıtlaması gibi metabolik yaklaşımlar da araştırılmakta, ancak bu uygulamaların standart onkolojik tedaviye eklenebilmesi için daha güçlü klinik kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır. Buna karşılık Akdeniz tipi beslenme ve bitkisel kaynaklardan zengin sağlıklı beslenme modelleri, kanserden korunma ve sağkalım sürecinde daha güçlü bilimsel destek bulmaktadır (Menyhárt & Györfy, 2023; Rock et al., 2022; Römer et al., 2021; Vernieri et al., 2024).

Fiziksel aktivite ve egzersiz de beslenme tedavisinin önemli bir tamamlayıcısıdır. Düzenli egzersiz kas kütlelerinin korunmasına, insülin duyarlılığının iyileştirilmesine ve yaşam kalitesinin artırılmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle direnç egzersizleri ile yeterli protein alımının birlikte uygulanması sarkopeninin önlenmesinde etkili sonuçlar verebilmektedir (Dawson et al., 2018; Rock et al., 2022).

Kanserden korunmada beslenme de önemli bir rol oynamaktadır. Obezite, aşırı enerji alımı, işlenmiş et tüketimi ve alkol kullanımı çeşitli kanser türleri için risk faktörleri arasında yer almaktadır. Buna karşılık sebze, meyve, tam tahıl, kurubaklagil ve sağlıklı yağlardan zengin beslenme modelleri kanser riskinin azaltılmasına katkı sağlayabilmektedir. Dünya genelinde kanser vakalarının önemli bir bölümünün sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri ile önlenebileceği düşünülmektedir (Rock et al., 2020, 2022; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

8. Kanser Hastalarında İmmünonutrisyonun Klinik Uygulamaları ve Kanıta Dayalı Yaklaşımlar

Kanser hastalarında immünonutrisyon, yalnızca enerji ve protein gereksiniminin karşılanması değil, aynı zamanda hastalık ve tedaviye bağlı gelişen inflamatuvar yanıtın düzenlenmesini hedefleyen özel bir beslenme yaklaşımıdır. Bu yaklaşımda en sık kullanılan immün besin öğeleri arginin, omega-3 yağ asitleri, nükleotidler ve bazı durumlarda glutamin olarak bildirilmektedir. Özellikle cerrahi onkoloji hastalarında bu bileşenlerin immün yanıtı destekleyerek yara iyileşmesi, enfeksiyon kontrolü ve postoperatif

komplikasyonların azaltılması üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği belirtilmektedir (Arends et al., 2021; Weimann et al., 2025).

Kanser sürecinde tümör kaynaklı inflamasyon, sitokin salınımı, oksidatif stres ve kas protein yıkımındaki artış nedeniyle hastalarda malnütrisyon ve kaşeksi gelişme riski yüksektir. İmmünonutrisyonun temel amacı, bu katabolik süreci tamamen ortadan kaldırmak değil; inflamatuvar yanıtı modüle etmek, bağırsak bariyer bütünlüğünü desteklemek ve tedaviye toleransı artırmaktır. Omega-3 yağ asitlerinin proinflamatuvar eikozanoid üretimini azaltabileceği, argininin T-lenfosit fonksiyonu ve nitrik oksit sentezi üzerinden immün yanıtı destekleyebileceği, nükleotidlerin ise hızlı çoğalan immün hücrelerin işlevleri için katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (Kaźmierczak-Siedlecka et al., 2021; Ma et al., 2024).

Güncel kanıtlar, immünonutrisyonun en güçlü kullanım alanının özellikle majör gastrointestinal ve üst gastrointestinal kanser cerrahisi geçiren hastalar olduğunu göstermektedir. ESPEN cerrahi beslenme rehberinde, majör tümör cerrahisi uygulanacak hastalarda arginin, omega-3 yağ asitleri ve nükleotidlerle zenginleştirilmiş immünonutrisyonun preoperatif veya perioperatif dönemde önerilebileceği belirtilmektedir (Weimann et al., 2025). Bununla birlikte immünonutrisyonun etkisi kanser türüne, hastanın beslenme durumuna, uygulama süresine, formül içeriğine ve tedavi protokolüne göre değişebilmektedir. Bu nedenle immünonutrisyon standart beslenmenin yerine geçen bir uygulama olarak değil, bireyselleştirilmiş klinik beslenme tedavisinin tamamlayıcı bir bileşeni olarak değerlendirilmelidir.

Kemoterapi ve radyoterapi sürecinde immünonutrisyon uygulamaları daha dikkatli yorumlanmalıdır. Bu tedaviler sırasında mukozit, anoreksi, bulantı, diyare ve tat değişiklikleri nedeniyle oral alım azalmakta; buna bağlı olarak protein-enerji malnütrisyonu riski artmaktadır. Bu dönemde öncelik, hastanın yeterli enerji ve protein alımının sürdürülmesi, kas kütlelerinin korunması ve tedavi kesintilerinin önlenmesidir. İmmün besin öğeleri bazı hastalarda inflamatuvar yükün azaltılması ve bağışıklık fonksiyonlarının desteklenmesi açısından yararlı olabilir; ancak rutin kullanım kararı hastanın klinik durumu, kanser evresi, tedavi tipi ve beslenme riski dikkate alınarak verilmelidir (Arends et al., 2021; Kaźmierczak-Siedlecka et al., 2021).

Sonuç olarak immünonutrisyon, kanser hastalarında bağışıklık yanıtı, inflamasyon, yara iyileşmesi ve tedavi toleransı üzerinde etkili olabilecek umut verici bir beslenme stratejisidir. Ancak mevcut kanıtlar her kanser hastasında rutin ve sınırsız kullanımını desteklemekten çok, özellikle cerrahi onkoloji ve malnütrisyon riski bulunan hasta gruplarında hedeflenmiş kullanımını ön plana

ıkarmaktadır. Bu nedenle immünonutrisyon uygulamaları multidisipliner ekip tarafından planlanmalı; beslenme taraması, vücut kompozisyonu, inflamasyon göstergeleri ve klinik sonuçlar düzenli olarak izlenmelidir.

Sonuç olarak beslenme, kanser bakımının her aşamasında önemli rol oynayan modifiye edilebilir bir faktördür. Erken dönemde gerçekleştirilen beslenme değerlendirmesi, uygun beslenme desteği ve düzenli takip sayesinde malnütrisyonun önlenmesi, tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması mümkün olabilmektedir. Güncel kanıtlar, kanser yönetiminde beslenmenin yalnızca destekleyici değil aynı zamanda prognostik öneme sahip bir bileşen olduğunu göstermektedir. Gelecekte kişiselleştirilmiş beslenme stratejileri, mikrobiyota temelli yaklaşımlar ve metabolik hedefli müdahaleler kanser beslenmesi alanındaki araştırmaların önemli odak noktalarını oluştırmaya devam edecektir (Muscaritoli et al., 2021; Spencer et al., 2021; Vernieri et al., 2024).

Kaynaklar

- Al-Amouri, F. M., & Badrasawi, M. (2024). Taste alteration and its relationship with nutritional status among cancer patients receiving chemotherapy, cross-sectional study. *PLOS ONE*, 19(5), e0302990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302990>
- Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Fearon, K., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Muscaritoli, M., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T., ... Preiser, J. C. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, 36(1), 11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
- Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Fearon, K., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Muscaritoli, M., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T., ... Preiser, J. C. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, 36(1), 11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
- Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Fearon, K., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Muscaritoli, M., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T., ... Preiser, J. C. (2021). *ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer*. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2898–2913.
- Bahardoust, M., Aghakhani, Z., Mousavi, S., Donyadideh, G., Ziafati, H., Alipour, H., Haghmoradi, M., Olamaeian, F., Tayebi, A., & Tizmaghz, A. (2024). Vitamin B12 deficiency after total gastrectomy for gastric cancer, prevalence, and symptoms: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*, 33(3), 208–216. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000838>
- Bakaloudi, D. R., Papaemmanouil, A., Vadarlis, A., Makrakis, D., Germanidis, G., Timotheadou, E., & Chourdakis, M. (2023). Critical evaluation and comparison of nutritional clinical practice guidelines for cancer patients. *Clinical Nutrition*, 42(5), 670–686.
- Baltussen, Joosje C., Nienke A. de Glas, Yara van Holstein, Marjan van der Elst, Stella Trompet, Anna Uit den Boogaard, Willeke van der Plas-Krijgsman et al. "Chemotherapy-related toxic effects and quality of life and physical functioning in older patients." *JAMA Network Open* 6, no. 10 (2023): e2339116.
- Baumgartner, A., Bargetzi, A., Zueger, N., Bargetzi, M., Medinger, M., Bounoure, L., Gomes, F., Stanga, Z., Mueller, B., & Schuetz, P. (2017). Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation: A

- systematic review. *Bone Marrow Transplantation*, 52(4), 506-513. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.310>
- Bennett, J. P., & Lim, S. (2025). The critical role of body composition assessment in advancing research and clinical health risk assessment across the lifespan. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 34(2), 120.
- Bolte, F. J., McTavish, S., Wakefield, N., Shantzer, L., Hubbard, C., Krishnaraj, A., Novicoff, W. M., Gentzler, R. D., & Hall, R. L. (2022). Association of sarcopenia with survival in advanced NSCLC patients receiving concurrent immunotherapy and chemotherapy. *Frontiers in Oncology*, 12, 986236. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.986236>
- Bradshaw, P. T. (2023). Body composition and cancer survival: a narrative review. *British Journal of Cancer*, 130(2), 176.
- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the definition of cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142-1147.
- Calixto-Lima, L., Martins de Andrade, E., Gomes, A. P., Geller, M., & Siqueira-Batista, R. (2012). Dietetic management in gastrointestinal complications from antineoplastic chemotherapy. *Nutrición Hospitalaria*, 27(1), 65-75. <https://doi.org/10.1590/S0212-16112012000100008>
- Cantwell, L., Fahy, E., Walters, E., & Patterson, J. (2023). Nutritional prehabilitation in head and neck cancer: A systematic review. *Clinical Nutrition ESPEN*, 57, 411-419. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.07.024>
- Chaudhary, A., Domínguez-Muñoz, J. E., Layer, P., & Lerch, M. M. (2020). Pancreatic exocrine insufficiency as a complication of gastrointestinal surgery and the impact of pancreatic enzyme replacement therapy. *Digestive Diseases*, 38(1), 53-68. <https://doi.org/10.1159/000501675>
- Chelakkot, C., Chelakkot, V. S., Shin, Y., & Song, K. (2023). Modulating glycolysis to improve cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2606.
- Cho, A. R., Hong, K. W., Kwon, Y. J., Choi, J. E., Lee, H. S., Kim, H. M., Bae, S. J., Ahn, S. G., Jeong, J., & Lee, J. W. (2022). Effects of single nucleotide polymorphisms and Mediterranean diet in overweight or obese postmenopausal women with breast cancer receiving adjuvant hormone therapy: A pilot randomized controlled trial. *Frontiers in Nutrition*, 9, 882717. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.882717>
- Coke, A., Gilbert, M., Hill, S., & Siddiqui, F. (2022). Nasogastric feeding tube/Dobhoff placement: A multidisciplinary approach to the management of malnutrition during radiation therapy in patients with head and neck cancer. *Cureus*, 14(5), e24905. <https://doi.org/10.7759/cureus.24905>

- Colomer, R., Moreno-Nogueira, J. M., García-Luna, P. P., García-Peris, P., García-de-Lorenzo, A., Zarazaga, A., Quecedo, L., del Llano, J., & Usán, L. (2007). N-3 fatty acids, cancer and cachexia: A systematic review of the literature. *British Journal of Nutrition*, 97(5), 823-831. <https://doi.org/10.1017/S000711450765795X>
- Cortiula, F., Hendriks, L. E. L., van de Worp, W. R. P. H., Schols, A. M. W. J., Vaes, R. D. W., Langen, R. C. J., & De Ruyscher, D. (2022). Physical exercise at the crossroad between muscle wasting and the immune system: Implications for lung cancer cachexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(1), 55-67. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12900>
- Cotogni, P., De Carli, L., Passera, R., Amerio, M. L., Agnello, E., Fadda, M., Ossola, M., Monge, T., & De Francesco, A. (2019). Nutritional therapy in cancer patients receiving chemoradiotherapy: Should we need stronger recommendations to act for improving outcomes? *Journal of Cancer*, 10(18), 4318-4325. <https://doi.org/10.7150/jca.31611>
- Cotogni, P., Stragliotto, S., Ossola, M., Collo, A., & Riso, S. (2021). The role of nutritional support for cancer patients in palliative care. *Nutrients*, 13(2), 306. <https://doi.org/10.3390/nu13020306>
- Crawford, J. (2018). Cancer cachexia: Are we ready to take a step forward? *Cancer*, 124(4), 669-671. <https://doi.org/10.1002/cncr.31126>
- Crowder, S. L., Douglas, K. G., Pepino, M. Y., Sarma, K. P., & Arthur, A. E. (2018). Nutrition impact symptoms and associated outcomes in post-chemoradiotherapy head and neck cancer survivors: A systematic review. *Journal of Cancer Survivorship*, 12, 479-494. <https://doi.org/10.1007/s11764-018-0687-7>
- Dawson, J. K., Dorff, T. B., Todd Schroeder, E., Lane, C. J., Gross, M. E., & Dieli-Conwright, C. M. (2018). Impact of resistance training on body composition and metabolic syndrome variables during androgen deprivation therapy for prostate cancer: A pilot randomized controlled trial. *BMC Cancer*, 18, 368. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4306-9>
- De Pasquale, G., Mancin, S., Matteucci, S., Cattani, D., Pastore, M., Franzese, C., Scorsetti, M., & Mazzoleni, B. (2023). Nutritional prehabilitation in head and neck cancer: A systematic review of literature. *Clinical Nutrition ESPEN*, 58, 251-260. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.10.033>
- Dent, E., Wright, O. R., Woo, J., & Hoogendijk, E. O. (2023). Malnutrition in older adults. *The Lancet*, 401(10380), 951-966.
- Dieli-Conwright, C. M., Wong, L., Waliany, S., & Mortimer, J. E. (2022). Metabolic syndrome and breast cancer survivors: A follow-up analysis after completion of chemotherapy. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 14, 36. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00807-y>

- Eglseer, D., Bauer, S., Huber-Kraßnitzer, B., & Greinix, H. (2021). Malnutrition risk prior to hematopoietic stem cell transplantation predicts mortality in adults. *Bone Marrow Transplantation*, 56, 2268-2271. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01292-z>
- Esparza-Ros, F., & Vaquero-Cristóbal, R. (2025). *Anthropometry*. Springer, Nature Switzerland, Cham.
- Florescu, D. N., Boldeanu, M. V., Șerban, R. E., Florescu, L. M., Serbanescu, M. S., Ionescu, M., ... & Vere, C. C. (2023). Correlation of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α , inflammatory markers, and tumor markers with the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Life*, 13(12), 2261.
- Gabel, K., Chakos, K., Oliveira, M. L., Perez, J. S., Cares, K., Lima, N. S., Ganschow, P., Yanez, B. R., Gadi, V., & Tussing-Humphreys, L. (2024). Narrative review of lifestyle interventions in breast cancer survivors: Current evidence and future directions. *JNCI Cancer Spectrum*. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkae108>
- Gärtner, S., Krüger, J., Aghdassi, A. A., Steveling, A., Simon, P., Lerch, M. M., & Mayerle, J. (2016). Nutrition in pancreatic cancer: A review. *Visceral Medicine*, 32(5), 332-338. <https://doi.org/10.1159/000442873>
- Garutti, M., Noto, C., Pastò, B., Cucciniello, L., Alajmo, M., Casirati, A., ... & Puglisi, F. (2023). Nutritional management of oncological symptoms: a comprehensive review. *Nutrients*, 15(24), 5068.
- Gillis, C., Buhler, K., Bresee, L., Carli, F., Gramlich, L., Culos-Reed, N., Sajobi, T. T., & Fenton, T. R. (2018). Effects of nutritional prehabilitation, with and without exercise, on outcomes of patients who undergo colorectal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 155(2), 391–410.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.012>
- Gouez, M., Delrieu, L., Bouleuc, C., Girard, N., Raynard, B., & Marchal, T. (2022). Association between nutritional status and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with immunotherapy. *Cancers*, 14(14), 3439. <https://doi.org/10.3390/cancers14143439>
- Grochowska, E., Gazi, A., Surwiłło-Snarska, A., & Kapala, A. (2024). Nutritional problems of patients after gastrectomy and the risk of developing malnutrition. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 74(3), 170-176. <https://doi.org/10.5603/njo.100022>
- Halil, M., Kuyumcu, M. E., Dizdar, O., Ulger, Z., & Yalcin, S. (2019). Nutrition and cachexia in gastrointestinal cancer patients. In *Geriatric Gastroenterology* (pp. 273-288). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-18890-0_22

- He, Y., Zheng, J., Ye, B., Dai, Y., & Nie, K. (2023). Chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity: Pathogenesis and current management. *Biochemical Pharmacology*, 216, 115787. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115787>
- Hegazi, R., Miller, A., & Sauer, A. (2024). Evolution of the diagnosis of malnutrition in adults: a primer for clinicians. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1169538.
- Heintzman, D. R., Fisher, E. L., & Rathmell, J. C. (2022). Microenvironmental influences on T cell immunity in cancer and inflammation. *Cellular & molecular immunology*, 19(3), 316-326.
- Heymsfield, S. B. (2025). Advances in body composition: a 100-year journey. *International Journal of Obesity*, 49(2), 177-181.
- His, M., Baggio, I., Chabaud, S., Tassy, L., Tredan, O., Fervers, B., & Pérol, O. (2025). Long-term weight change among breast cancer patients treated with chemotherapy: A longitudinal study over 13 years. *Breast Cancer Research*, 27, 94. <https://doi.org/10.1186/s13058-025-02079-6>
- Hofheinz, R.-D., Segaert, S., Safont, M. J., Demonty, G., & Prenen, H. (2017). Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 114, 102–113. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.032>
- Jensen, S. L., Bloch, Z., Quist, M., Hansen, T. T. D., Johansen, C., Pappot, H., Suetta, C., & Rafn, B. S. (2023). Sarcopenia and loss of muscle mass in patients with lung cancer undergoing chemotherapy treatment: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica*, 62(3), 210-218. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2023.2180660>
- Ji, Y., Li, M., Chang, M., Liu, R., Qiu, J., Wang, K., ... & Sun, H. (2022). Inflammation: roles in skeletal muscle atrophy. *Antioxidants*, 11(9), 1686.
- Ji, Y., Li, M., Chang, M., Liu, R., Qiu, J., Wang, K., ... & Sun, H. (2022). Inflammation: roles in skeletal muscle atrophy. *Antioxidants*, 11(9), 1686.
- Kadakia, K. C., Symanowski, J. T., Aktas, A., Szafranski, M. L., Salo, J. C., Meadors, P. L., & Walsh, D. (2022). Malnutrition risk at solid tumor diagnosis: the malnutrition screening tool in a large US cancer institute. *Supportive Care in Cancer*, 30(3), 2237-2244.
- Kaźmierczak-Siedlecka, K., Ruszkowski, J., Fic, M., Folwarski, M., Makarewicz, W., & Stachowska, E. (2021). Immunonutritional support as an important part of multidisciplinary anti-cancer therapy. *Central-European Journal of Immunology*, 45(4), 454–460.
- Kim, J. S., Song, J., Choi, S. Y., & Park, S. M. (2023). Body composition and cardiovascular disease risk in breast cancer survivors. *Frontiers in*

- Kim, S., Kim, S. Y., Park, Y., Shin, A. R., & Yeom, H. (2018). Nutritional intervention for a patient with acute myeloid leukemia during hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Nutrition Research*, 7(3), 223-231. <https://doi.org/10.7762/cnr.2018.7.3.223>
- Kocianova, E., Piatrikova, V., & Golias, T. (2022). Revisiting the Warburg effect with focus on lactate. *Cancers*, 14(24), 6028.
- Kwan, M. L., Lo, J. C., Laurent, C. A., Roh, J. M., Tang, L., Ambrosone, C. B., Kushi, L. H., Quesenberry, C. P., & Yao, S. (2021). A prospective study of lifestyle factors and bone health in breast cancer patients who received aromatase inhibitors in an integrated healthcare setting. *Journal of Cancer Survivorship*, 15, 827-836. <https://doi.org/10.1007/s11764-021-00993-0>
- Law, M. L. (2022). Cancer cachexia: Pathophysiology and association with cancer-related pain. *Frontiers in Pain Research*, 3, 971295. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.971295>
- Lawenda, B. D., Kelly, K. M., Ladas, E. J., Sagar, S. M., Vickers, A., & Blumberg, J. B. (2008). Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *Journal of the National Cancer Institute*, 100(11), 773-783. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn148>
- Ligibel, J. A., Bohlke, K., May, A. M., Clinton, S. K., Demark-Wahnefried, W., Gilchrist, S. C., ... & Alfano, C. M. (2022). Exercise, diet, and weight management during cancer treatment: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 40(22), 2491-2507.
- Llamas-Ramos, I., Alvarado-Omenat, J. J., Rodrigo-Reguilón, M., & Llamas-Ramos, R. (2023). Quality of life and side effects management in cancer treatment—a cross sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3), 1708.
- Luo, L., Shen, X., Fang, S., Wan, T., Liu, P., Li, P., ... & Tang, X. (2023). Sarcopenia as a risk factor of progression-free survival in patients with metastases: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*, 23(1), 127.
- M., Guirado-Peláez, P., Fernández-Jiménez, R., Boughanem, H., Tinahones, F. J., & Garcia-Almeida, J. M. (2023). Exploratory assessment of nutritional evaluation tools as predictors of complications and sarcopenia in patients with colorectal cancer. *Cancers*, 15(3), 847.
- Ma, X., Zhang, Y., & Li, J. (2024). Current research and future prospects of immunonutrition in gastrointestinal malignancies. *Frontiers in Immunology*, 15, 1420415.

- Madeddu, C., Busquets, S., Donisi, C., Lai, E., Pretta, A., López-Soriano, F. J., ... & Macciò, A. (2023). Effect of cancer-related cachexia and associated changes in nutritional status, inflammatory status, and muscle mass on immunotherapy efficacy and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancers*, 15(4), 1076.
- Madill, J., Hartman, B., Resvick, H., Mohebbi, M., Andrade, A., Sigfrid, C., Abouzeeni, M., Fulford, A., Xenocostas, A., & Deotare, U. (2025). Medical and nutritional outcomes are similar among autologous transplant patients on enteral nutrition when compared to parenteral nutrition: A randomized pilot study. *European Journal of Haematology*. <https://doi.org/10.1111/ejh.14428>
- McDiarmid, S. (2002). Nutritional support of the patient receiving high-dose therapy with hematopoietic stem cell support. *Canadian Oncology Nursing Journal*, 12(2), 102-107. <https://doi.org/10.5737/1181912X122102107>
- McGlory, C., Calder, P. C., & Nunes, E. A. (2019). The influence of omega-3 fatty acids on skeletal muscle protein turnover in health, disuse, and disease. *Frontiers in Nutrition*, 6, 144. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00144>
- Menyhárt, O., & Györfy, B. (2023). Dietary approaches for exploiting metabolic vulnerabilities in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1878(6), 189062. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.189062>
- Milliron, B. J., Packel, L., Dychtwald, D., Klobodu, C., Pontiggia, L., Ogbogu, O., ... & Deutsch, J. (2022). When eating becomes torturous: understanding nutrition-related cancer treatment side effects among individuals with cancer and their caregivers. *Nutrients*, 14(2), 356.
- Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T. S., Strasser, F., ... Bischoff, S. C. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2898-2913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>
- Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T. S., Strasser, F., ... Bischoff, S. C. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2898-2913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>
- Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T. S., Strasser, F., ... Bischoff, S. C. (2021). ESPEN practical

- guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2898-2913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>
- Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T. S., Strasser, F., ... Bischoff, S. C. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2898–2913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>
- Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T. S., Strasser, F., ... Bischoff, S. C. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2898–2913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>
- Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T. S., Strasser, F., ... Bischoff, S. C. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2898-2913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>
- Negro, M., Crisafulli, O., & D'Antona, G. (2024). Effects of essential amino acid (EAA) and glutamine supplementation on skeletal muscle wasting in acute, subacute, and postacute conditions. *Clinical Nutrition ESPEN*, 62, 224-233.
- Neves, M. T., Ferreira, A., Branco, V., Abreu, M. T., Alves, F. R. A., Baptista, C., Graça, J., Ferreira, F., Malheiro, M., & Martins, A. (2023). Utility of prophylactic percutaneous gastrostomy in patients with head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy: A multicenter analysis. *Cureus*, 15(9), e44637. <https://doi.org/10.7759/cureus.44637>
- Obafemi, F. A., & Umahi-Ottah, G. J. J. C. R. T. P. (2023). A review of global Cancer prevalence and therapy. *J Cancer Res Treat Prev*, 1(3), 128-147.
- Papadimitriou, Konstantinos, Paraskevi Detopoulou, Konstantinos Soufleris, Gaviela Voulgaridou, Despoina Tsoumana, Panagiotis Ntopromireskou, Constantinos Giaginis, Ioanna P. Chatziprodromidou, Maria Spanoudaki, and Sousana K. Papadopoulos. "Nutritional risk and sarcopenia features in patients with crohn's disease: relation to body composition, physical performance, nutritional questionnaires and biomarkers." *Nutrients* 15, no. 16 (2023): 3615.
- Papadopetraki, A., Giannopoulos, A., Maridaki, M., Zagouri, F., Droufakou, S., Koutsilieris, M., & Philippou, A. (2023). The role of exercise in cancer-related sarcopenia and sarcopenic obesity. *Cancers*, 15(24), 5856.

- Papadopetraki, A., Giannopoulos, A., Maridaki, M., Zagouri, F., Droufakou, S., Koutsilieris, M., & Philippou, A. (2023). The role of exercise in cancer-related sarcopenia and sarcopenic obesity. *Cancers*, *15*(24), 5856.
- Pumphrey, T., Frasier, K., Rahni, S., Sobotka, M., Goldstein, L. B., & Javaid, S. (2023). Nutritional approaches to cancer therapy-induced oral mucositis. *Cureus*, *15*(9), e44917. <https://doi.org/10.7759/cureus.44917>
- Ramin, C., May, B. J., Roden, R. B. S., Orellana, M. M., Hogan, B. C., McCullough, M. S., Petry, D., Armstrong, D. K., & Visvanathan, K. (2018). Evaluation of osteopenia and osteoporosis in younger breast cancer survivors compared with cancer-free women: A prospective cohort study. *Breast Cancer Research*, *20*, 134. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1061-4>
- Religioni, U., Barrios-Rodríguez, R., Requena, P., Borowska, M., & Ostrowski, J. (2025). Enhancing therapy adherence: impact on clinical outcomes, healthcare costs, and patient quality of life. *Medicina*, *61*(1), 153.
- Rock, C. L., Thomson, C., Gansler, T., Gapstur, S. M., McCullough, M. L., Patel, A. V., Andrews, K. S., Bandera, E. V., Spees, C. K., Robien, K., Hartman, S., Sullivan, K., Grant, B. L., Hamilton, K. K., Kushi, L. H., Caan, B. J., Kibbe, D., Black, J. D., Wiedt, T. L., ... Doyle, C. (2022). American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *72*(3), 230-262. <https://doi.org/10.3322/caac.21719>
- Rock, C. L., Thomson, C., Gansler, T., Gapstur, S. M., McCullough, M. L., Patel, A. V., Andrews, K. S., Bandera, E. V., Spees, C. K., Robien, K., Hartman, S., Sullivan, K., Grant, B. L., Hamilton, K. K., Kushi, L. H., Caan, B. J., Kibbe, D., Black, J. D., Wiedt, T. L., ... Doyle, C. (2020). American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *70*(4), 245-271. <https://doi.org/10.3322/caac.21591>
- Römer, M., Dörfler, J., & Huebner, J. (2021). The use of ketogenic diets in cancer patients: A systematic review. *Clinical and Experimental Medicine*, *21*(4), 501-536. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00710-2>
- Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C. P. M., Alou, M. T., Daillère, R., Fluckiger, A., Messaoudene, M., Rauber, C., Roberti, M. P., Fidelle, M., Flament, C., Poirier-Colame, V., Opolon, P., Klein, C., Iribarren, K., Mondragón, L., Jacquelot, N., Qu, B., ... Zitvogel, L. (2018). Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, *359*(6371), 91-97. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>
- Seid, A., Debebe, Z., Ayelign, A., Abeje, M., Endris, B. S., Assefa, M., & Jemal, A. (2025). Malnutrition diagnosed by Patient-Generated Subjective Global Assessment and the risk of all-cause mortality in adults with gastrointestinal

- cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. <https://doi.org/10.1111/jhn.70012>
- Şener, K., Alver, E. N., & Cevher, Ş. C. (2022). An overview of appetite regulation mechanisms. *Kocaeli Journal of Science and Engineering*, 5(2), 178-193.
- Serón-Arbeloa, C., Labarta-Monzón, L., Puzo-Foncillas, J., Mallor-Bonet, T., Lafita-López, A., Bueno-Vidales, N., & Montoro-Huguet, M. (2022). Malnutrition screening and assessment. *Nutrients*, 14(12), 2392.
- Serón-Arbeloa, C., Labarta-Monzón, L., Puzo-Foncillas, J., Mallor-Bonet, T., Lafita-López, A., Bueno-Vidales, N., & Montoro-Huguet, M. (2022). Malnutrition screening and assessment. *Nutrients*, 14(12), 2392.
- Shaw, C. (2021). Management of diet in gastrointestinal cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80(1), 65-72. <https://doi.org/10.1017/S0029665120007041>
- Shieh, C., Chalikonda, D. M., Block, P., Shinn, B., & Kistler, C. A. (2021). Gastrointestinal toxicities of immune checkpoint inhibitors: A multicenter retrospective analysis. *Annals of Gastroenterology*, 34(1), 46-52. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0552>
- Singh, A., & Roghini, S. (2023). Cancer: unraveling the complexities of uncontrolled growth and metastasis. *PEXACY International Journal of Pharmaceutical Science*, 2(8), 59-73.
- Singh, S., Raj, E., & Santhosh, G. (2024). Patient-generated subjective global assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *IP Journal of Nutrition, Metabolism and Health Science*, 7, 60-67.
- Soerjomataram, I., & Bray, F. (2021). Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. *Nature reviews Clinical oncology*, 18(10), 663-672.
- Solecka, M., & Głuszek, S. (2018). Nutritional intervention during radiotherapy of head and neck cancers. *Medical Studies/Studia Medyczne*, 34(2), 168–174. <https://doi.org/10.5114/ms.2018.76877>
- Spencer, C. N., McQuade, J. L., Gopalakrishnan, V., McCulloch, J. A., Vetizou, M., Cogdill, A. P., Khan, M. A. W., Zhang, X., White, M. G., Peterson, C. B., Wong, M. C., Morad, G., Rodgers, T., Badger, J. H., Helmink, B. A., Andrews, M. C., Rodrigues, R. R., Morgun, A., Kim, Y. S., ... Wargo, J. A. (2021). Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science*, 374(6575), 1632-1640. <https://doi.org/10.1126/science.aaz7015>
- Tang, H. Y., Guo, J. Q., Sang, B. T., Cheng, J. N., & Wu, X. M. (2022). PDGFR β modulates aerobic glycolysis in osteosarcoma HOS cells via the

- PI3K/AKT/mTOR/c-Myc pathway. *Biochemistry and Cell Biology*, 100(1), 75–84.
- Tao, G., & Chityala, P. K. (2021). Epidermal growth factor receptor inhibitor-induced diarrhea: Clinical incidence, toxicological mechanism, and management. *Toxicology Research*, 10(3), 476–486. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfab026>
- Tian, Y., Abu-Sbeih, H., & Wang, Y. (2018). Immune checkpoint inhibitors-induced colitis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 995, 151–157. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02505-2_7
- Trollebø, M. A., Skeie, E., Revheim, I., Stangeland, H., Erstein, M. A. H., Grønning, M. K., ... & Dierkes, J. (2022). Comparison of nutritional risk screening with NRS2002 and the GLIM diagnostic criteria for malnutrition in hospitalized patients. *Scientific reports*, 12(1), 19743.
- Tufail, M., Jiang, C. H., & Li, N. (2024). Altered metabolism in cancer: insights into energy pathways and therapeutic targets. *Molecular cancer*, 23(1), 203.
- Tylutka, A., Walas, Ł., & Zembron-Lacny, A. (2024). Level of IL-6, TNF, and IL-1β and age-related diseases: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 15, 1330386.
- Vernieri, C., Ligorio, F., Tripathy, D., & Longo, V. D. (2024). Cyclic fasting-mimicking diet in cancer treatment: Preclinical and clinical evidence. *Cell Metabolism*, 36(8), 1644–1667. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.06.014>
- Vogel, W. H., & Paul, J. (2016). Management strategies for adverse events associated with EGFR TKIs in non-small cell lung cancer. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 7(7), 723–735. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2016.7.7.4>
- Wang, P., Jiang, L., Soh, K. L., Ying, Y., Liu, Y., Huang, X., ... & Soh, K. G. (2022). Mini nutritional assessment for adult cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition and Cancer*, 75(1), 61–72.
- Weimann, A., Braga, M., Carli, F., Higashiguchi, T., Hübner, M., Klek, S., Laviano, A., Ljungqvist, O., Lobo, D. N., Martindale, R., Waitzberg, D. L., Bischoff, S. C., & Singer, P. (2017). ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition*, 36(3), 623–650. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>
- Weimann, A., Braga, M., Carli, F., Higashiguchi, T., Hübner, M., Klek, S., Laviano, A., Ljungqvist, O., Lobo, D. N., Martindale, R., Waitzberg, D. L., Bischoff, S. C., & Singer, P. (2025). *ESPEN guideline on clinical nutrition in surgery: Update 2025*. Clinical Nutrition

- Wood, K. (2005). Audit of nutritional guidelines for head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 18(5), 343-348. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2005.00632.x>
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2018). *Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018*. World Cancer Research Fund International.
- Yamamoto, S., Adachi, S., Wada, T., Narui, K., Kimura, A., Oshi, M., ... & Endo, I. (2022). The modified Glasgow Prognostic Score and Prognostic Nutritional Index as prognostic markers in patients with metastatic breast cancer treated with eribulin. *in vivo*, 36(4), 1854-1859.
- Yıldız, M., Elkoca, A., Gomes, R. F., Yıldırım, M. S., Yılmaz, D. A., Solmaz, E., ... & Atay, M. E. (2023). Women's health belief levels towards breast cancer: Example of three countries. *Aegean Journal of Obstetrics and Gynecology*, 5(1), 19-25.
- Yılmaz, D. A., & Uzuner, K. (2023). Exploring the Relationship between Physical Activity and Segmental Body Composition Parameters in Office Workers: A Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Analysis Approach. *CBÜ Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 18(2), 569-582.
- Zhang, Q., Song, M., Zhang, X., Liu, T., Liu, C., Wang, Z., ... & Yang, L. (2024). Characteristics of malnutrition in malignant cancer patients. *Precision Nutrition*, 3(3), e00082.
- Zhang, S., Lv, K., Liu, Z., Zhao, R., & Li, F. (2024). Fatty acid metabolism of immune cells: a new target of tumour immunotherapy. *Cell death discovery*, 10(1), 39.
- Zhao, X., An, X., Yang, C., Sun, W., Ji, H., & Lian, F. (2023). The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1149239.
- Zhou, M. M., Wu, T. T., Wang, Y. H., Zou, Y. L., Di Xu, K., Cui, J. W., ... & Song, C. H. (2022). Nutritional risk screening with NRS2002 among hospitalized cancer patients in China. *Journal of Nutritional Oncology*, 7(2), 94-108.